



**HAL**  
open science

## Pourquoi les mycothérapies (telles que celles à base de *Coriolus Versicolor*) ne sont-elles pas plus utilisées en oncologie humaine en France ?

Louise Declos de la Fonchais

### ► To cite this version:

Louise Declos de la Fonchais. Pourquoi les mycothérapies (telles que celles à base de *Coriolus Versicolor*) ne sont-elles pas plus utilisées en oncologie humaine en France ?. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04809267

**HAL Id: dumas-04809267**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04809267v1>**

Submitted on 28 Nov 2024

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

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

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2024

N°

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
le 06 Septembre 2024  
par  
Louise Desclos de La Fonchais

# Pourquoi les mycothérapies (telles que celles à base de *Coriolus Versicolor*) ne sont-elles pas plus utilisées en oncologie humaine en France ?

Directeur de thèse : **M. Eric Beyssac**

## Jury

Président : **M. Eric Beyssac**

Docteur en Pharmacie - Professeur des universités, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand UCA.

Membres : **M. Ghislain Garrait**

Professeur des universités, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand UCA.

**Mme Mathilde Leimgruber**

Docteur en pharmacie – Directrice formation, qualité et développement service patient, Alliance Healthcare.

**Mme Marie Haag**

Vétérinaire – Chef de produit senior Manager



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2024

N°

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
le 06 Septembre 2024  
par  
Louise Desclos de La Fonchais

# Pourquoi les mycothérapies (telles que celles à base de *Coriolus Versicolor*) ne sont-elles pas plus utilisées en oncologie humaine en France ?

Directeur de thèse : **M. Eric Beyssac**

## Jury

Président : **M. Eric Beyssac**

Docteur en Pharmacie - Professeur des universités, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand UCA.

Membres : **M. Ghislain Garrait**

Professeur des universités, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand UCA.

**Mme Mathilde Leimgruber**

Docteur en pharmacie – Directrice formation, qualité et développement service patient, Alliance Healthcare.

**Mme Marie Haag**

Vétérinaire – Chef de produit senior Manager

## Remerciements

J'aimerais dans un premier temps exprimer toute ma gratitude à mon maître de thèse : Dr Eric Beyssac, pour sa disponibilité, pour ses précieux conseils ainsi que pour m'avoir guidée dans la rédaction de cette thèse. Celle-ci n'aurait également pas pu être possible sans l'aide d'Alice Riou, mon professeur suiveur au sein de l'Em Lyon.

Je voudrais ensuite remercier l'ensemble des membres de l'équipe pédagogique de la faculté Clermont Auvergne ainsi que celle du Mastère Spécialisé de Transformation Digitale et Stratégie Marketing de l'Em Business School.

J'aimerais aussi exprimer ma gratitude auprès de toutes les personnes que j'ai interviewées pour la rédaction de cette thèse. Je les remercie pour le temps qu'elles m'ont accordé, ainsi que pour la qualité de nos échanges.

Je tiens également à remercier Mathilde Leimgruber, pour m'avoir accordée sa confiance, et m'avoir offert ma première opportunité de stage dans l'industrie pharmaceutique. Ce fut une expérience très enrichissante pour moi. Je souhaiterais aussi remercier Marie Haag, pour avoir été ma tutrice durant mon stage auprès du laboratoire Osalia. Je la remercie pour tout ce qu'elle a pu m'apprendre durant ces quelques mois.

J'aimerais également remercier Ghislain Garrait, et Julien Deseigne sans qui je n'aurais jamais pu réaliser ma mobilité internationale au Japon en avril 2023. Ce fut réellement une expérience magique, qui m'a permis de réaliser l'un de mes rêves.

Je souhaite remercier mes parents : Sylvie et Arnaud. Je les remercie pour leurs soutiens inconditionnels, peu importe mes choix. Ils ont toujours su m'offrir des conseils avisés, et ils m'ont aidée à surmonter toutes les épreuves auxquelles j'ai dû faire face. Je ne les remercierai jamais assez pour toute l'aide qu'ils m'ont apportée.

Je veux également adresser mes remerciements à Antoine Perrier. Pour avoir relu au minimum 5 fois chaque mot présent dans cette thèse. Pour m'avoir aidée à terminer des projets à des heures improbables, pour avoir supporté toutes mes sautes d'humeur au cours de ces 15 dernières années, pour être venu me rejoindre au Japon l'année précédente, et surtout, pour m'avoir toujours encouragée à poursuivre mes rêves.

Je remercie chacun de mes amis, pour leurs conseils, leurs suggestions, leurs commentaires lors de la rédaction de cette thèse. Mais surtout, je les remercie pour chaque verre bu en ma compagnie, chaque week-end d'intégration, chaque soirée (arrosée ou non). Merci pour tous ces merveilleux souvenirs et tous ces fous rires. Ces dernières années n'auraient jamais été aussi belles, ou aussi amusantes sans vous. Je remercie donc tout particulièrement : Floriane Dajoux, Colyne Gervy, Pierre Delangle, Laura Mandret, Jayson Vaudiere, Florine Ballon, Alexandre Leonard, Franck Menut, Marie Levasseur, Agathe Damey, Hugo Amat, Mathieu Tsi, Manon Lacour, Sharon Bensimon, Margaux Piffeteau, Alexandre Duruflé et tous les autres.

Enfin, j'aimerais également remercier les sessions n°2 de la faculté de Clermont-Ferrand, sans lesquelles je le crains, je ne serai pas présente aujourd'hui devant vous. Ainsi que ma maman pour ce fabuleux voyage à New York, grâce auquel j'ai eu la chance de profiter de la faculté une année supplémentaire.

Merci à tous.

# Sommaire

<b>Introduction.....</b>	<b>11</b>
<b>1 La mycothérapie.....</b>	<b>13</b>
1.1 Les champignons .....	13
1.1.1 Qu'est-ce qu'un champignon ? .....	13
1.1.1.1 Étymologie du mot "champignon" .....	13
1.1.1.2 Classification des champignons.....	13
1.1.1.3 Structure des champignons.....	15
1.1.1.4 Stratégie de développement des champignons.....	17
1.1.2 L'histoire des champignons .....	18
1.1.2.1 Les champignons durant l'antiquité.....	18
1.1.2.2 L'utilisation chamanique des champignons .....	19
1.1.2.3 Les champignons en Asie .....	20
1.1.2.4 Les champignons en Europe.....	21
1.1.3 Mais de nos jours, quelle vision avons-nous des champignons ?.....	22
1.1.3.1 Champignons à usage récréatifs .....	22
1.1.3.2 Les champignons toxiques .....	25
1.1.3.3 L'intérêt des champignons en nutrition.....	30
1.2 La mycothérapie .....	32
1.2.1 Qu'est-ce qu'une mycothérapie.....	32
1.2.1.1 Définition de la mycothérapie.....	32
1.2.1.2 Définition des thérapies alternatives / complémentaires .....	34
1.2.2 Quelles sont les utilisations des champignons en santé ? .....	35
1.2.2.1 Usage des champignons microscopiques en santé.....	35
1.2.2.2 Usage des champignons macroscopiques en santé.....	38
1.2.3 Quelle réglementation pour les mycothérapies (compléments alimentaires) en Europe ?.....	41
1.3 Exemples de mycothérapies utilisées en France chez l'humain .....	44
1.3.1 Le Shiitake.....	44
1.3.2 Le Reishi.....	46
<b>2 Principes d'oncologie en France.....</b>	<b>49</b>
2.1 Généralités .....	49
2.2 Épidémiologie des cancers en France .....	49
2.3 Facteurs de risques et facteurs protecteurs .....	51
2.3.1 Facteurs de risques.....	51
2.3.2 Facteurs protecteurs .....	53
2.4 Dépistage.....	56
2.5 De la cellule cancéreuse à la tumeur .....	57
2.5.1 Cancérogénèse .....	57
2.5.2 Caractéristiques de la cellule cancéreuse .....	59
2.5.3 Le développement des métastases.....	64

2.6 Les différents types de prise en charge.....	65
2.6.1 La chirurgie .....	65
2.6.2 La radiothérapie .....	67
2.6.3 La chimiothérapie.....	69
2.6.4 Les thérapies ciblées .....	70
2.6.5 Les hormonothérapies .....	71
2.6.6 Les immunothérapies.....	71
<b>3 L'exemple du Coriolus Versicolor .....</b>	<b>73</b>
3.1 Généralité .....	73
3.2 Sa composition .....	74
3.3 Son utilisation en santé humaine à l'international .....	77
3.3.1 Son utilisation en tant que médicament traditionnel en Chine.....	77
3.3.2 Son utilisation comme adjuvant anticancéreux en Asie .....	78
3.3.3 Son utilisation aux États-Unis.....	79
3.3.4 Son utilisation en Europe .....	80
3.4 Son utilisation dans le secteur vétérinaire en France .....	82
3.4.1 Sur les chiens atteints d'hémangiosarcomes .....	83
3.4.2 Sur les autres pathologies cancéreuses chez le chat et le chien .....	84
3.4.3 Sa possible utilisation chez les NAC .....	85
<b>4 Les mycothérapies en oncologie humaine en France .....</b>	<b>88</b>
4.1 Méthodologie de recherche .....	88
4.1.1 Choix d'entretiens semi-directifs .....	88
4.1.1.1 Définition de la méthode .....	88
4.1.1.2 Explication du choix de méthode .....	89
4.1.2 Présentation de la grille d'entretiens.....	89
4.1.3 Choix de l'échantillon analysé.....	90
4.2 Quels sont les facteurs limitant l'utilisation des mycothérapies telles que celles à base Coriolus Versicolor en oncologie humaine en France ? .....	92
4.2.1 Le manque de preuves scientifiques concernant son utilisation en oncologie .....	92
4.2.2 La législation Européenne qui entrave sa mise sur le marché.....	93
4.2.3 Sa composition ainsi que ses caractéristiques organoleptiques.....	94
4.2.4 Le coût des traitements.....	95
4.2.5 La réglementation sur la communication .....	96
4.2.6 La formation des professionnels de santé .....	97
4.2.7 Le manque d'informations disponibles concernant les mycothérapies .....	99
4.2.7.1 Les sources d'informations grand public .....	99
4.2.7.2 Les sources d'informations pour les professionnels de santé .....	103
<b>5 Proposition d'un plan d'action afin de promouvoir l'utilisation des mycothérapies en oncologie humaine en France.....</b>	<b>106</b>
5.1 Plan de diffusion de l'information.....	106
5.1.1 Les moteurs de recherche .....	106
5.1.2 Collaboration avec des sites et applications spécialisées .....	109



5.1.3 Les réseaux sociaux .....	110
5.2 Création d'une application pour les patients .....	112
5.2.1 Modèles d'autres laboratoires .....	112
5.2.2 Rendre patients acteurs de leurs soins : Notre application .....	113
5.3 Proposer un plan de formation sur les thérapies complémentaires .....	115
5.3.1 Création de module pour école de santé humaine .....	115
5.3.2 Création d'e-learning interactifs .....	117
5.3.3 Intégration dans des formation DPC.....	118
5.4 Création d'un site avec accès exclusif pour professionnels de santé .....	119
<b>Bibliographie .....</b>	<b>122</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>130</b>
<b>Annexe n°1 : Guide Entretiens Semi-directifs : .....</b>	<b>130</b>
<b>Annexe n°2 : Entretien n°1 : David Balayssac.....</b>	<b>132</b>
<b>Annexe n°3 : Entretien n°2 : Caroline Peyrode.....</b>	<b>134</b>
<b>Annexe n°4 : Entretien n°3 : Jacques-Olivier Bay.....</b>	<b>136</b>
<b>Annexe n°5 : Entretien n°4 : Emmanuel Clou .....</b>	<b>137</b>
<b>Annexe n°6 : Entretien n°5 : Alain Tardif .....</b>	<b>139</b>
<b>Annexe n°7 : Entretien n°6 : Franck Floch.....</b>	<b>141</b>
<b>Annexe n° 8 : Entretien n°7 : Marie Haag .....</b>	<b>143</b>
<b>Annexe n°9 : Entretien n°8 : Mathilde Leimgruber .....</b>	<b>145</b>
<b>Annexe n°10 : Entretien n°9 : Pierre Delangle.....</b>	<b>147</b>
<b>Annexe n°11 : Entretien n°10 : Catherine Valade.....</b>	<b>150</b>
<b>Serment de Galien .....</b>	<b>152</b>

## Table des figures :

Figure 1 : Illustration de l'anatomie d'un champignon à lamelle .....	16
Figure 2 : Illustration des ronds de sorcière.....	21
Figure 3 : Illustration des Amanites phalloïdes .....	26
Figure 4 : Illustration des Agarics des bois.....	27
Figure 5 : Illustration du Bolet Satan .....	28
Figure 6 : Illustration du Chanterelle pruineuse, du Clitocybe orangé et du Clitocybe illusoire .....	29
Figure 7 : Illustration de Penicillium notatum (45).....	36
Figure 8 : Illustration de Tolypocladium inflatum .....	37
Figure 9 : Illustration du Shiitake .....	45
Figure 10 : Visuel du médicament Lentian® commercialisé en Asie.....	46
Figure 11 : Illustration du Reishi (54).....	47
Figure 12 : Illustration des verres d'alcool standard .....	52
Figure 13 : Illustration des facteurs de risque, classés de manière proportionnelle .....	53
Figure 14 : Illustration des facteurs protecteurs .....	55
Figure 15 : Illustration des étapes d'initiation et de promotion .....	58
Figure 16 : Illustration des étapes de la cancérogénèse .....	58
Figure 17 : Illustration de l'apoptose et de la nécrose .....	60
Figure 18 : Illustration de l'effet Warbur .....	62
Figure 19 : Illustration des caractéristiques de la cellule cancéreuse .....	63
Figure 20 : Illustration de la création de métastase .....	64
Figure 21 : Illustration d'une immunothérapie (anti-PDL1) .....	72
Figure 22 : Illustration du Coriolus Versicolor.....	73
Figure 23 : Visuel du médicament Krestin® commercialisé en Asie .....	79
Figure 24 : Visuel des anciens compléments alimentaires commercialisé par Hifas da Terra .....	81
Figure 25 : Visuel du produit Versikor 500® .....	82
Figure 26 : Première page de résultat pour la recherche de "mycothérapie" .....	100
Figure 27 : Comparaison des résultats de recherche entre mycothérapie et phytothérapie en France durant 1 année .....	101
Figure 28 : Première page de résultat pour la recherche de "phytothérapie" .....	102
Figure 29 : Publications Instagram #mycotherapy .....	102
Figure 30 : Publications Instagram #phytotherapie .....	103

## Liste abrégées :

AcMo : Anticorps Monoclonaux  
ADN : Acide Désoxyribonucléique  
ALD : Affectation longue durée  
ANDPC : Agence Nationale du Développement Professionnel Continu  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
CCLC : Centre de Lutte Contre le Cancer  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIRC : Centre international de recherche sur le cancer  
CRM : Customer Relationship Management  
DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes  
DPC : Développement Professionnel Continu  
DSG : Direction générale de la santé  
D.I.U : Diplôme Inter Universitaire  
D.U : Diplôme Universitaire  
EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments  
FCU : Frotti Cervico-Utérin  
FDA : Food and Drug Administration  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique  
HPST : Hôpital, Patient, Santé, Territoire  
HPV : Papillomavirus Humain  
IFG : Insuline-like Growth Factor  
INSERM : Institut National de la santé et de la recherche  
LDL : Lipoprotéine de basse densité  
LH : Hormone Lutéinisante  
LSD : Diéthyllysergamide  
MSKCC : Memorial Sloan Kettering Cancer Center  
NAC : Nouveaux Animaux de Compagnie  
NK : Natural Killer  
Opco – EP : Opérateur de Compétence des Entreprises de Proximités  
PDGF : Platelet Derived Growth Factor  
PDL1 : Programmed Cell Death protein 1  
PSK : Polysaccharide K  
PSP : Polysaccharopeptide  
ROI : Retour sur Investissement  
ROS : Espèces réactives à l'oxygène  
SEA : Search Engine Advertising  
SEO : Search Online Optimization  
TNF : Tumor Necrosis Factor  
UV : Ultra-Violet  
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

## Introduction

Le développement des méthodes de traitements alternatives ainsi que des thérapies complémentaires ont propulsé les ventes de compléments alimentaires. C'est un secteur qui est en plein essor depuis quelques années, et qui ne cesse de croître.

Pourtant, en Europe, la réglementation concernant l'utilisation des compléments alimentaires n'autorise pas la commercialisation de certains produits contenant des aliments considérés comme étant des "Novel Food". Cette nouvelle réglementation mise en place en 2015 a eu un réel impact sur l'utilisation de nombreux produits d'origines naturelles, limitants par exemple la consommation de nombreux extraits de plantes.

Néanmoins, certains de ces aliments sont utilisés en santé humaine depuis la nuit des temps. C'est par exemple le cas de certaines molécules qui sont issues de la mycothérapie tel que le PSP (polysaccharopeptide) et le PSK (polysaccharide K). Ces deux molécules sont contenues dans le champignon portant le nom de *Coriolus Versicolor*. Il s'agit d'un champignon utilisé de manière ancestrale dans la Pharmacopée Chinoise.

Le terme de mycothérapie n'est que très peu connu par le grand public, mais également par les professionnels de santé. Pourtant, les champignons ont toujours été utilisés dans la culture européenne tout comme dans la culture asiatique pour leurs propriétés médicinales. Certaines de leurs molécules sont même à l'origine de médicaments utilisés dans le monde entier. Par exemple, le PSK et le PSP contenu dans le *Coriolus Versicolor*, sont utilisés au Japon ainsi qu'en Chine comme traitement adjuvant contre le cancer. Ils sont aussi disponibles à l'achat en compléments alimentaires dans d'autres pays.

En Europe, et plus particulièrement en France, la commercialisation de produits contenant des extraits de *Coriolus Versicolor* n'est pas autorisée en médecine humaine néanmoins, elle l'est en médecine vétérinaire. Pourtant, bien qu'elles soient encore très méconnues, il existe d'autres mycothérapies disponibles en vente libre en France. En effet, elles peuvent être utilisées comme thérapie complémentaire afin de lutter contre un grand nombre de pathologies, tels que contre les troubles digestifs, des infections bactériennes et virales ou encore en oncologie.

Cela nous amène à nous poser la question suivante : “Pourquoi les mycothérapies (telles que celles à base *Coriolus Versicolor*) ne sont-elles pas plus utilisées en oncologie humaine en France ?”

Pour répondre à notre problématique et afin d’identifier les raisons pour lesquelles les mycothérapies ne sont pas plus utilisées en oncologie en France, nous commencerons par réaliser une revue de la littérature sur les champignons ainsi que l’utilisation des mycothérapies dans le monde.

Ensuite, nous réaliserons une étude qualitative sous forme d’entretiens semi-directifs auprès de différents acteurs afin de nous aider à définir les différents facteurs limitant leurs utilisations.

Enfin, nous terminerons par proposer un plan d’action à mettre en place. Celui-ci prendra en compte les différents facteurs limitant que nous aurons pu identifier au préalable. Il offrira une solution permettant de répondre au mieux à notre problématique.

# 1 La mycothérapie

## 1.1 Les champignons

### 1.1.1 Qu'est-ce qu'un champignon ?

#### 1.1.1.1 Étymologie du mot "champignon"

Le mot "champignon" possède plusieurs étymologies. Il se réfère au terme "champignuel" datant du XIV<sup>ème</sup> siècle signifiant "qui pousse dans les champs", mais également à "campania" désignant les "produits de la campagne". (1)

Il provient initialement du latin "fungus", qui a par la suite donné le mot "fungus" ou encore l'adjectif "fongique". Durant l'antiquité, ils étaient également appelés "mukês" en Grèce, ce qui a par la suite donné le mot "mycologie" utilisé aujourd'hui pour qualifier la science qui étudie les champignons. (2)

#### 1.1.1.2 Classification des champignons

Les champignons sont des organismes eucaryotes (qui possèdent un noyau structuré), uni ou pluricellulaires. Pendant de nombreuses années, ils étaient associés au règne végétal dans la classification des différents règnes taxonomiques (la taxonomie étant la science étudiant la diversité des organismes vivants).

Ils appartenait au taxon cryptogame désignant les végétaux ayant un organisme reproducteur dît "caché" (plantes ne produisant pas de fleurs). C'est également dans ce taxon que nous pouvions retrouver les algues ou encore les fougères. (3)

Cependant, leur appartenance au règne végétal fut remise en question. En effet, ils ne possédaient pas de chlorophylles (4) qui sont les principaux pigments assurant l'absorption de l'énergie solaire, indispensable à la photosynthèse.

De plus, les champignons sont des êtres dits "saprophytes" ce qui signifie qu'ils se nourrissent de manière organique (plus ou moins en décomposition) pour se développer. Ce mode de nutrition s'apparentant plus au règne animal qu'au règne végétal, les champignons ont donc été retirés du règne végétal.

C'est donc en 1969 que le botaniste Robert H. Whittaker proposa une nouvelle classification des êtres vivants. Elle était constituée de 5 différents règnes (l'ancien modèle n'en proposait seulement que deux). Cette classification prenait en compte plusieurs critères biologiques spécifiques et techniques tels que : le mode de nutrition, les modes de reproduction, la structure des cellules, ...(5)

- Le premier règne représente les monères (ou procaryotes) représentant par exemple les bactéries ou tout autre organisme vivant possédant un noyau cellulaire mêlé au cytoplasme (partie gélatineuse qui renferme les éléments permettant à la cellule d'assurer ses fonctions). (6)
- Le deuxième règne est celui des protistes. Il désigne les eucaryotes unicellulaires tels que les protozoaires ou encore les zooplanctons. Ils présentent un niveau d'organisation cellulaire plus complexe que celui des monères (car ils possèdent une enveloppe nucléaire permettant de délimiter leur noyau).
- Le troisième règne est appelé plantae, il s'agit du règne des plantes (organismes eucaryotes pluricellulaires photosynthétiques). Tous les êtres vivants, présents dans ce règne possèdent de la chlorophylle ce qui leur permet d'effectuer la photosynthèse.
- Le quatrième règne désigne le règne des mycètes. Il s'agit de la première classification octroyant aux champignons leur propre règne, en effet à cause des différences que nous avons déjà citées précédemment, ils ne pouvaient plus être classés parmi les végétaux. Ce règne est donc spécifiquement dédié aux eucaryotes hétérotrophes (qui se nourrissent de substances organiques) pluri ou monocellulaires.
- Le dernier règne est le règne animal, il comprend les organismes eucaryotes pluricellulaires hétérotrophes ce qui représente une gamme très large d'être vivants.

Bien que depuis 1969, cette classification ait évolué, les champignons ont toujours su conserver leur propre règne.(7)

### De nos jours, les spécialistes répartissent les champignons selon 3 familles distinctes :

- Les levures qui sont des organismes unicellulaires qui se multiplient par bourgeonnement (processus asexué, par lequel, une partie de la cellule se sépare et se développe en une seconde cellule, qui sera identique à la première). (8)
- Les moisissures qui sont composées de filaments. Ces derniers permettent aux moisissures de se développer en créant un système ramifié appelé thalle ou hyphes, qui produisent des spores disséminées par l'air, et par l'eau. (9)
- Les macromycètes, aussi connu sous le nom de macrochampignon. Ce sont les champignons dont les sporophores (partie fertile du champignon) sont visibles à l'œil nu : ce sont ceux que nous avons l'habitude de cuisiner. (10)

#### 1.1.1.3 Structure des champignons

Lorsque nous consommons un champignon, nous ne dégustons que sa partie "supérieure". Les champignons supérieurs sont constitués de 2 grandes parties : une partie dite "aérienne" et une "souterraine". Nous pouvons distinguer deux principaux types de champignons : les champignons à "tubes" et les champignons à "lames". Les caractéristiques de la partie aérienne varient entre les champignons à tubes et ceux à lames. (11)

La partie aérienne est appelée "carpophore". Il s'agit du corps fructifère du champignon qui se trouve au-dessus du sol. Il peut avoir des couleurs, ainsi que des odeurs très variées. Sa forme peut aussi être différente en fonction des espèces (bien qu'elle soit traditionnellement associée à un parasol).

#### Le carpophore est constitué :

- D'un chapeau également appelé "pileus" en forme de dôme ou d'entonnoir. Il est garni par des lamelles ou des tubes étroits qui produisent les spores permettant la reproduction du champignon (c'est la partie fertile également connue sous le nom de "hyménium").



- D'un anneau (pouvant également être nommé collier, collarète ou encore bague), il s'agit du morceau restant de membrane qui recouvrait la face intérieure du champignon avant le développement de son chapeau. Il peut avoir différents aspects: ample, tenu, coulissant ou bien fugace. Cet élément n'est pas nécessairement présent sur tous les champignons.
- D'un pied aussi connu sous le nom de "stipe". Le pied sert de support au chapeau. Il peut être velu, fin, bulbeux, ...
- D'une volve, qui est le restant du voile général enveloppant initialement l'entièreté du champignon, puis se déchirant lors de sa croissance. Il va ensuite venir entourer le pied du champignon afin d'y former un sac membraneux. (12)

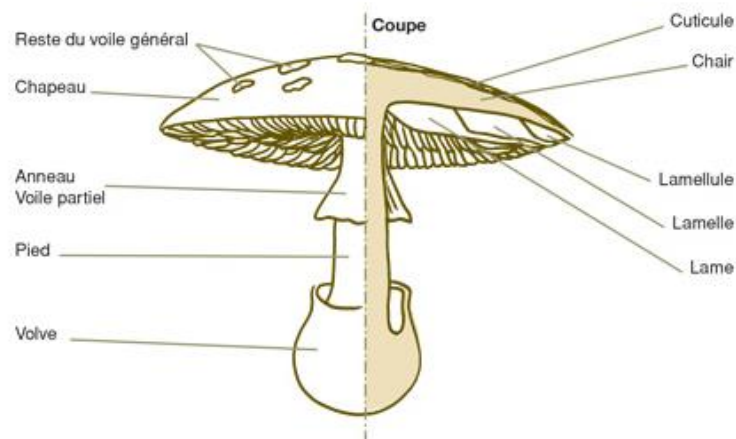


Figure 1 : Illustration de l'anatomie d'un champignon à lamelle (13)

La partie souterraine s'appelle le "mycélium" :

Il est constitué d'une partie filamenteuse blanchâtre souvent très étendue. Cette partie provient de la germination (fusion de deux mycéliums primaires possédant N chromosomes afin de former un mycélium secondaire avec 2N chromosomes) des cellules reproductrices (spores) des champignons. Il s'agit de l'appareil végétatif des champignons à partir duquel poussent les carpophores.

Le mycélium va avoir de nombreuses fonctions biologiques indispensables au développement du champignon tel que l'exploration, la sécrétion d'enzymes extracellulaires qui lui permettent de décomposer les matières organiques, l'absorption des éléments carbonés nécessaires à sa survie et bien plus encore. (14)(10)

#### 1.1.1.4 Stratégie de développement des champignons

Afin de pouvoir se nourrir et se développer, les champignons ont su élaborer trois stratégies différentes, nous permettant de les classer : (1)

- Les champignons “saprophytes” : sont des espèces décomposant la matière organique morte des feuilles jonchant le sol, du bois mort, des fruits pourris, des branches, de l’humus (15) (couche supérieure du sol créée par la décomposition naturelle de matière organique). Une fois la matière organique décomposée, ces champignons incorporent les acides aminés et les “sucres utilisables” à leurs propres métabolismes. Certaines de ces espèces ne peuvent cependant vivre que dans des milieux très spécifiques.  
Les champignons saprophytes restent cependant les champignons les plus facilement cultivables, car il est très facile de créer un substrat organique répondant à leurs besoins.
- Les champignons “parasites” : sont des champignons qui vont se nourrir d’autres êtres vivants (principalement des végétaux, mais ils peuvent également parasiter d’autres champignons ou même des animaux) afin de pouvoir survivre, ils vivent à leurs dépens. Pour cela, le mycélium du champignon parasite va venir coloniser l’être vivant afin de détourner de manière irréversible les nutriments absorbés par l’hôte. Cela va presque inévitablement conduire à la mort de l’être parasité.
- Les champignons “mycorhiziens” : sont des champignons vivants en symbiose avec leurs hôtes. Cela signifie qu’à la différence des champignons parasites, une forme de coopération se développe entre le champignon et son hôte. Elle se fait traditionnellement entre un arbre et un champignon. Des mycorhizes (résultat de la symbiose entre la plante et le champignon) viennent se lier aux racelles (racines secondaires) de la plante afin de créer un “manchon mycélien”. Ce dernier permet les échanges entre le végétal et le champignon. Ils sont mutuellement bénéfiques.  
Par exemple, l’arbre fournit au champignon une partie des nutriments, et le champignon apporte à l’arbre des antibiotiques lui permettant de se défendre contre d’éventuels pathogènes.  
Ce type de champignon est le plus difficile à cultiver, puisqu’il nécessite de reconstituer les échanges qu’il peut entretenir avec le végétal. (1)

## 1.1.2 L'histoire des champignons

### 1.1.2.1 Les champignons durant l'antiquité

L'utilisation des champignons remonte à l'Antiquité. Bien que chaque civilisation ait utilisé les champignons à des fins différentes, ils étaient toujours présents au sein de ces différentes cultures.

Par exemple, les Égyptiens considéraient que les champignons représentaient des mets très savoureux réservés uniquement à la royauté. Il en était de même pour leur usage médicinal, qui n'était destiné qu'aux Pharaons et aux membres de leurs familles. Selon des peintures retrouvées dans un tombeau, le traditionnel champignon de Paris, également connu sous le nom de "Agaricus Bisporus" nous viendrait en réalité d'Égypte. Ces illustrations datent de 1450 ans avant J.-C. (16)

Les premiers textes "scientifiques" faisant référence aux champignons furent publiés en Grèce, par le philosophe et botaniste Théophraste (successeur d'Aristote) (17). Considéré comme étant le "père de la botanique", il affirma dans ses œuvres intitulées "Histoire des plantes" et "Causes des plantes" (connues pour être ses deux œuvres majeures) que les champignons sont des plantes, au même titre que les arbres. (16)

Durant le deuxième siècle avant Jésus-Christ que le médecin Nicandre de Colophon va émettre l'hypothèse selon laquelle les champignons proviendraient d'une mauvaise sève qui serait produite par la terre elle-même.

Le médecin et botaniste Dioscoride considérait d'ailleurs qu'il n'existait que deux types de champignons. Ceux étant mortels et ceux étant propre à la consommation et pouvant donc être dégustés, mais uniquement en petites quantités. En effet, selon lui, ces derniers étaient difficilement digérés par notre organisme ce qui pouvait entraîner des suffocations. (18)

Les Grecs et les Romains avaient d'ailleurs pour coutume de faire manger des champignons à leurs combattants avant les affrontements afin de leur apporter de la vigueur lors des batailles.

A Rome, les empereurs et leur cour avaient l'habitude de consommer un champignon connu sous le nom "d'amanite des Césars" (il s'agit actuellement de l'un des champignons les plus chers du marché, son prix peut osciller entre 50 et 150€/kg). Ce champignon porte le nom de Jules César, car il s'agissait de l'un de ses mets favoris. Cependant, en l'an 54 après J.C., l'Empereur romain Claude fut empoisonné par un plat de champignon (des amanites phalloïdes) servi par sa femme. Cette dernière les présenta comme étant de l'amanite des Césars à son époux. (19)

C'est notamment à la fin de l'époque romaine, puis lorsque le christianisme vint remplacer le druidisme et les autres religions présentes lors de l'antiquité que les champignons acquirent véritablement une mauvaise réputation en Europe.

#### 1.1.2.2 L'utilisation chamanique des champignons

Certaines civilisations telles que les sociétés amérindiennes ou sibériennes utilisaient les champignons pour leurs propriétés médicinales, mais également pour leurs propriétés de divination.

Par exemple, en Sibérie, l'amanite tue-mouches était utilisée comme psychotrope, bien que ce soit un champignon très toxique pouvant provoquer de sévères troubles neurologiques. Sa consommation était strictement réservée à un usage chamanique. Cela permettait à ses consommateurs de se plonger dans un état de transe, grâce auquel ils pouvaient ainsi se livrer à la divination.

L'utilisation de ce champignon avait également été relevée dans d'autres pays, tels qu'en Russie. Il était préparé sous forme de liqueur, et offrait un usage narcotique et hallucinogène.

Les peuples amérindiens utilisaient des champignons tels que le psilocybe mexicain lors de leurs rituels religieux et divinatoires. Il s'agit d'un puissant hallucinogène, ayant des effets similaires à ceux du LSD. Son usage n'était pas uniquement réservé à ces occasions puisque nous avons également des preuves de sa consommation lors de différentes fêtes, telles que des couronnements.

Certains champignons étaient aussi utilisés pour leurs propriétés médicinales, nous pouvons par exemple citer "l'Agaricus blazei", qui était connu sous le nom de "champignon du soleil" ou "champignon de dieu", et qui à l'époque était fréquemment consommé par la population, en tant qu'aliment mais, également comme complément. La croyance populaire voulait que ce champignon soit considéré comme étant un "champignon de longue vie". De nos jours, des études ont démontré qu'il s'agissait d'un aliment riche en nutriments, et qu'il possède des propriétés immunomodulatrices. (20)

### 1.1.2.3 Les champignons en Asie

La première mention de l'utilisation de champignon pour ses propriétés médicinales date de 56 avant J.C.. Elle introduit le Reishi, aussi connu sous le nom de "champignon de l'immortalité". Ce champignon a été inscrit dans le plus ancien livre de pharmacopée chinoise: l'herbier Seng Nong. Cependant, nous pouvons penser que son utilisation serait bien antérieure à cet écrit. Dans la médecine traditionnelle chinoise, il avait le pouvoir de fortifier l'énergie vitale de l'organisme (le "Qi"), de stimuler l'appétit, de calmer les nerfs, et de diminuer les risques d'insomnie. (21) (11)

Autrefois, son utilisation était uniquement réservée aux empereurs. La croyance voulait que ce champignon permette de prolonger la vie des personnes le consommant. Un empereur du nom de Qi, en l'an 221 avant J.C. avait développé une obsession pour la mort. Étant très superstitieux, il consuma pendant une grande partie de sa vie un élixir à base de Reishi, dans l'espoir de repousser sa propre mort. (22)

Nous pouvons également citer l'usage du shiitake. Le premier texte de la littérature japonaise faisant référence à son utilisation date de 199 après J.C. Dans cet ouvrage, il était décrit comme étant une plante divinisée par la religion animiste (croyance en une force vitale animant les éléments naturels) en faisant ainsi un symbole de vitalité. (1)

Le shiitake était également consommé en Chine depuis des temps plus anciens, héritage de tradition probablement protohistorique (l'histoire des peuples sans écritures). Ce champignon avait été offert à l'empereur Chai du Japon lors de l'une de ses visites officielles en Chine.(23)

Traditionnellement le shiitake était utilisé en Chine pour sa capacité à fortifier la rate, l'estomac, le foie, les poumons, les reins et le cœur. Il permettait également de fortifier l'énergie vitale de l'organisme (le "Qi"), mais aussi de diminuer la rétention d'eau, de réduire le taux de cholestérol et de ralentir le processus du vieillissement. (11)

#### 1.1.2.4 Les champignons en Europe

Comme nous avons pu le voir précédemment, les champignons étaient très utilisés en Europe durant l'Antiquité par les druides, les guérisseurs, et même les médecins. Cependant, durant le Moyen Âge, ils furent diabolisés, en partie à cause de la religion. Il était de coutume de penser que ces derniers poussaient sous les pas des sorcières. De nos jours, les champignons poussant en forme de cercle dans les bois ou dans les prairies sont appelés "ronds de sorcière".



Figure 2 : Illustration des ronds de sorcière

(24)

De plus, leurs utilisations étaient également très redoutées, car certains champignons impropres à la consommation avaient été utilisés à des fins d'empoisonnement.

Cependant, l'usage des champignons à des fins médicales resta bien présent, et perdura jusqu'au XIX<sup>ème</sup> siècle. Par exemple, l'Encyclopédie fondée par Diderot et d'Alembert répertoria le traitement de Dufresnoy (traitement à base de poudre de lactaire délicieux ou de lactaires poivrés utilisés comme remèdes contre la tuberculose et contre la dysenterie : inflammation intestinale grave) ainsi que d'autres traitements traditionnels. (25)

Certains ouvrages traitant des propriétés médicinales des plantes comportaient parfois des chapitres concernant l'utilisation des champignons à des fins thérapeutiques. C'est par exemple le cas de la Pharmacopée Universelle dans laquelle nous pouvions retrouver l'utilisation de l'Amanite tue-mouche (sous forme de teinture-mère), qui diluée dans une tisane pouvait aider à combattre la teigne. Ce même ouvrage faisait également référence à l'utilisation d'Agaric des chirurgiens comme antiseptique ou pour ses propriétés cicatrisantes.

### 1.1.3 Mais de nos jours, quelle vision avons-nous des champignons ?

#### 1.1.3.1 Champignons à usage récréatifs

Historiquement, les champignons hallucinogènes étaient utilisés par des chamans dans la plupart des cultures ancestrales. Les plus anciennes illustrations de leurs utilisations remonteraient à 5000 ans avant J.C, en effet des peintures auraient été retrouvées dans des cavernes. Ces dernières mettaient en scène des hommes tenant des champignons dans leurs mains, dansant et étant entourés de formes géométriques.

Ces champignons servaient aux chamanes ainsi qu'aux prêtres et aux druides (principalement dans les pays d'Afrique, d'Amérique du Sud, d'Amérique centrale et en Sibérie) qui ne les utilisaient pas à des fins récréatives, mais uniquement dans le but de pouvoir effectuer des rituels ou cérémonies sacrées. (26)

C'est dans les années 1960, avec le développement de la période "hippie", que l'utilisation des champignons hallucinogènes se démocratisa. Durant cette même période, des chercheurs essayèrent de démontrer l'efficacité de ces substances (tel que le psilocybe) dans la prise en charge de pathologies psychiatriques. Cependant, à cause d'effets secondaires non-négligeables l'utilisation de cette substance fut interdite aux États-Unis en 1970.

Il existe plusieurs principes actifs hallucinogènes issus de champignons. Le LSD ou diéthylamide de l'acide lysergique découvert en 1943 par le Dr Albert Hofmann un chercheur pour le laboratoire pharmaceutique Sandoz est un dérivé hémisynthétique (synthèse d'une molécule réalisée à partir d'un composé naturel possédant déjà une partie de la molécule souhaitée) de l'Ergot de Seigle (champignon parasite du seigle).

Cette molécule possède le plus puissant des effets psychodysléptiques (perturbateur de l'activité mentale), et hallucinogène. Ce champignon a par ailleurs été responsable d'épidémie durant le Moyen-Âge à cause de la contamination du seigle. Cette pathologie porte le nom d'ergotisme, elle provoque des hallucinations ainsi que des convulsions ainsi que des vasoconstrictions pouvant conduire à des nécroses et une gangrène. (27)

Le LSD est généralement consommé par voie orale, sous forme de comprimés ou de buvards qui se collent sur la langue. Sa fréquence d'expérimentation est en baisse : 2,6% des personnes entre 15 et 64 ans. En France, cela représente près de 700 000 de personnes ayant expérimenté cette substance au moins une fois dans leur vie.

Il agit sur les récepteurs de la sérotonine et provoque des hallucinations visuelles et acoustiques ainsi qu'un sentiment d'euphorie. Il peut également causer une sensation de "bad trip", des troubles neurovégétatifs pouvant perdurer jusqu'à 1h après la prise, ou encore un "retour d'acide" qui se caractérise par un relargage progressif du LSD dans le système. Ce phénomène peut durer pendant 1 mois après la dernière prise. Sa consommation peut également provoquer des séquelles irréversibles dès la première utilisation (déclaration de troubles psychiatriques sur le court ou le long terme). (28)

Nous pouvons également citer les psilocybes dont le *Psilocybe semilanceata*, qui sont des champignons au pied très élancé, de couleur ocre orangé. Ce champignon se développe généralement dans les plaines et en moyenne montagne, et il est présent dans différents pays, tels que la France, mais ce n'est pas le seul représentant de cette espèce que nous pouvons retrouver dans notre pays. En effet, rien qu'en France, il existerait une dizaine d'autres espèces. La grande majorité des *Psilocybes* possèdent des effets hallucinogènes. Les plus puissants de ces effets sont retrouvés chez le *Psilocyba mexicana* qui provient du Mexique. Son utilisation était réservée aux rituels chamaniques. (29)

Les effets hallucinogènes des *Psilocybes* proviennent de deux de ces molécules : la psilocine et la psilocybine. Ce sont des alcaloïdes, de type tryptamines comme le LSD (c'est pour cela que son effet est également comparable à celui du LSD). Sa consommation se fait par voie orale, les champignons sont consommés crus ou secs ou encore servis sous forme d'infusion. Il s'agit des substances hallucinogènes les plus testées en France de nos jours : expérimentation chez 3,2% des 18-64 ans en France.



Il provoque des hallucinations visuelles, auditives et tactiles, mais également une possible euphorie au moment de la prise (apparition des effets environ 30 minutes après la consommation : ces derniers peuvent perdurer jusqu'à 6 heures après la prise). Elle peut aussi favoriser les comportements anxieux, la survenue de crises de panique ou encore des comportements paranoïaques (pouvant aboutir à une schizophrénie) voire des comportements suicidaires. Comme avec la prise de LSD : les Psilocybes peuvent également provoquer des séquelles irréversibles dès la première prise.

Nous pouvons également citer les champignons de la famille des Conocybes. Ce sont des champignons que nous pouvons facilement retrouver dans les parcs, les jardins et les prés. Ils sont cependant très difficiles à identifier à l'œil nu et nécessitent une observation au microscope pour pouvoir différencier leurs spores afin de déterminer leurs espèces. Ces derniers contiennent de la psilocybine. Ce sont donc également des champignons hallucinogènes dont les effets sont similaires à ceux des psilocybes.

Ou encore les strophaires, dont le représentant le plus connu pour ses effets hallucinogènes est le *Protostrophia semiglobata*. C'est une espèce que nous pouvons retrouver dans les plaines et en moyenne montagne dans l'hémisphère Nord. Il possède un fort potentiel hallucinogène, pouvant durer une douzaine d'heures.

L'usage des champignons hallucinogènes (ou du LSD) à des fins récréatives est un réel problème de santé publique. En effet, comme nous avons pu le voir précédemment, la consommation de ces champignons peut entraîner des états dépressifs, de la paranoïa, et même des états de schizophrénie.

De plus, l'apparition de ces troubles n'est pas doses dépendantes et ils peuvent survenir dès la première utilisation. Ils provoquent également de fortes accoutumances, ce qui oblige les consommateurs à augmenter les doses lors de leurs prises afin de pouvoir ressentir des effets similaires à ceux auxquels ils sont habitués.

Leurs utilisations peuvent également provoquer des troubles physiques et biologiques. Ils sont notamment responsables de destruction neuronale pouvant affecter la mémoire ou encore le fonctionnement cérébral. Mais également, des troubles digestifs, et même des troubles cardiaques (les effets ne seront pas les mêmes selon l'espèce consommée).

En France, ces champignons sont classés comme drogue parmi les “stupéfiants”, et leurs possessions ainsi que leurs transports sont passibles de sanctions pénales par l’arrêté du 22 février 1990. Leurs usages sont strictement interdits par l’article L3421-1 du Code de la santé publique et il prévoit des amendes allant jusqu’à 3750€ ainsi qu’une peine de prison maximale de 1 an. (1)

### 1.1.3.2 Les champignons toxiques

Depuis toujours les champignons toxiques ont su marquer l’esprit des Hommes. Que ce soit à cause de la vision diabolisante qu’a su imposer la religion à leur rencontre à l’époque du Moyen-Âge., ou bien à cause de leurs usages détournés.

De nombreux médecins se sont également intéressés à l’utilisation des champignons toxiques. Par exemple l’Amanite tue-mouche fut utilisée dans des préparations homéopathiques (méthode qui repose sur les principes des similitudes) afin de traiter les troubles nerveux, les tics, les spasmes de la tête, mais également contre les troubles circulatoires des extrémités (tel que les symptômes de Raynaud) ou encore les torticolis.

Cette préparation porte le nom d’Agaricus muscarius et se présente sous forme de granules. Elle est encore vendue à ce jour par le laboratoire pharmaceutique Boiron. (30)

Nous pouvons également citer l’exemple du médecin français Pierre Bastien qui élaborait en 1957 un protocole permettant de guérir les intoxications à l’Amanite phalloïde, à l’Amanite vireuse et l’Amanite printanière.

Ce protocole est connu sous le nom de “protocole Bastien”. Il consistait à prendre de la vitamine C, des vitamines B, du bouillon de carotte, de la néomycine (qui est un antibiotique), du nifuroxazide (qui est un désinfectant), des levures pour réformer la flore intestinale ainsi qu’un verre d’eau salée toutes les demi-heures pour éviter la déshydratation. Entre 1957 et 1969, plus d’une quinzaine de personnes auraient été sauvées par l’utilisation de ce protocole.

Cependant, les confrères du Dr Bastien ne semblaient pas être convaincus par l’utilisation de ce protocole. C’est pourquoi en 1971, Pierre Bastien décida de consommer des Amanites phalloïdes après avoir suivi préventivement son protocole. Il ne ressentit alors aucun des symptômes provoqués normalement par l’intoxication.

Trois ans plus tard, en 1974, il retenta de nouveau l'expérience en présence d'un huissier, car même après son premier succès, il ne reçut toujours pas la reconnaissance qu'il méritait de la part de ses pairs. Il en consomma cette fois-ci près de 60g (40g suffisent à provoquer la mort d'un individu), en prenant bien soin de commencer à prendre une partie des produits inscrits dans son protocole la veille de l'ingestion. Il survécut encore une fois à cette intoxication.

La plus célèbre de ses expérimentations se déroula en 1983 à Genève, devant la presse internationale et plus spécifiquement devant les journalistes du Lancet (leader mondial de la communication médicale). Lors de cette démonstration, Pierre Bastien décida de consommer 70g d'amanites (presque le double de la dose létale) et s'en sortit indemne.

En France, ce ne sera que dans les années 2000 que le "Protocole Bastien" fut reconnu officiellement par l'Ordre des médecins. Bien que son efficacité ait été démontrée, il n'est désormais plus utilisé pour différentes raisons. : la première étant que les consommateurs de champignons n'ont pas l'habitude d'ingérer les ingrédients de ce protocole avant de manger des champignons.

La seconde raison est que les personnes subissant ce genre d'intoxication peuvent avoir du mal à avaler autant de médicaments, car leur tube digestif peut être particulièrement fragilisé. (1)(11)



Figure 3 : Illustration des Amanites phalloïdes

(31)

Il existe des milliers de champignons dans le monde, mais seulement une poignée d'entre eux contiennent suffisamment de toxines pour provoquer un empoisonnement chez l'Homme (moins d'une cinquantaine d'espèces). Parmi toutes ces espèces, il faut bien faire la distinction entre celles capables de provoquer des intoxications mortelles, et celles ne provoquant que des intoxications dites "mineures".(1)

Nous avons déjà évoqué précédemment l'exemple des Amanites phalloïdes, qui sont des champignons pouvant provoquer des intoxications majeures. Ce champignon est présent dans les bois et dans les plaines de moyenne montagne de France. Cette espèce seule est responsable à 95% des intoxications mortelles, et est fréquemment désignée comme étant le champignon le plus mortel au monde. Cette espèce peut facilement être confondue avec les Agarics des bois ou les rosés-des-prés, ainsi qu'avec l'Agaric bulbeux.

Ces trois espèces possèdent un chapeau blanc, dont la taille peut varier de 4 à 12 cm pour l'agaric bulbeux, contre 4 à 8 cm pour l'amanite phalloïde. Leurs lames sont lisses et serrées, et leurs pieds ainsi que leurs anneaux sont blancs également. Ces espèces possèdent un pied ayant une base bulbeuse. La chair de ces champignons est blanche et possède une saveur qui est douce et agréable. (32)



Figure 4 : Illustration des Agarics des bois

Cependant, les toxines contenues dans l'amanite phalloïde provoquent une intoxication plus connue sous le nom de syndrome phalloïdien. Ce syndrome peut être mortel, bien que cela ne représente que 10% des cas. Il reste néanmoins responsable de plus de 50% des empoisonnements.

Ce syndrome peut aussi survenir lors de la consommation d'autres espèces, telles que l'Amanite vireuse, l'Amanite printanière, ou encore les Lépiotes mortelles.

Il évolue classiquement en 4 phases :

- Une phase d'incubation : durant entre 6h à 48h.
- Une phase de gastro-entérite brutale constituée de diarrhées, de vomissements, de sueurs et d'une intense déshydratation.
- Une courte phase de rémission : entre la 36 et la 48<sup>ème</sup> heure
- Une phase d'état qui est caractérisée par la destruction du foie (hépatite cytolytique), ainsi que d'une insuffisance rénale. (10)

Parmi les champignons provoquant des intoxications mineures, nous pouvons par exemple citer le "Bolet de Satan". Il s'agit d'un champignon toxique, poussant du mois d'août au mois de novembre dans les bois clairs à proximité de chêne. Il possède un chapeau, ayant un diamètre de 5 à 30 cm, de couleur blanchâtre sale avec parfois des nuances olivâtre ou même rosâtre. Il est également doté de tubes presque libres, de couleur jaune. Son pied est jaune sur la partie supérieure, et rose vif ou carmin sur sa partie inférieure. (33)



Figure 5 : Illustration du Bolet Satan

(34)

Ce champignon provoque des gastro-entérites, dont les symptômes disparaissent dans les 24 à 48 heures après sa consommation et ne nécessite pas de prise en charge particulière (mise à part une réhydratation). (32)

Les syndromes provoqués par les champignons toxiques diffèrent selon les espèces. Cependant, comme nous avons pu le constater précédemment, certains champignons toxiques peuvent facilement être confondus avec certains de leurs homologues, qui eux, sont propres à la consommation.

C'est par exemple le cas de la girolle blanche. Aussi connue sous le nom de Chanterelle prulineuse. Il s'agit d'une espèce de champignon parfaitement comestible, appartenant au même ordre que la girolle jaune : les *Cantharellales*. Son chapeau a un diamètre compris entre 2 et 10 cm, il est creusé en forme d'entonnoir et possède une teinte jaune vif.

Il peut aisément être confondu avec le Clitocybe orangé, qui est un champignon toxique, possédant un chapeau en entonnoir de couleur jaune à jaune orangé faisant de 3 à 8 cm de diamètre. Cette espèce a pendant longtemps été considérée comme étant comestible, mais elle provoque dans certains cas des intolérances ou bien des allergies.

Les deux espèces que nous venons de citer peuvent également être confondues avec le Clitocybe illusoire aussi connu sous le nom de Clitocybe de l'olivier. Bien qu'à la différence de la girolle, ce champignon pousse à même le sol, il possède des caractéristiques qui peuvent porter à confusion. Son chapeau possède une dépression centrale, et il est de couleur jeune orangé vif et peut mesurer entre 15 et 20 cm de diamètre. Cependant, il s'agit d'une espèce très toxique. (32) (35)



Figure 6 : Illustration du Chanterelle prulineuse, du Clitocybe orangé et du Clitocybe illusoire

C'est pour cette raison qu'il est toujours fortement recommandé de faire identifier les champignons issus de la cueillette. Certains laboratoires pharmaceutiques tels que le laboratoire MSD ont su proposer des "guides" d'intoxication par ingestion de champignons.

Ce guide existe sous deux formats différents : un premier exemplaire est disponible en ligne et son accès est autorisé au grand public. Il recense les syndromes les plus fréquents après une intoxication par champignon, ainsi que les traitements devant être mis en place par un professionnel de santé.

Une seconde version est également disponible pour les professionnels de santé. Plus détaillé, et aussi consultable sur internet, il renvoie vers un questionnaire permettant de tester ses connaissances, ainsi que sur une application créée par le laboratoire MSD. Cette application regroupe l'ensemble des manuels publiés par le laboratoire.

Bien qu'il existe désormais des applications utilisant des intelligences artificielles permettant de reconnaître les différentes espèces de champignons (tel que l'application Champignonuf), elles ne sont pour l'instant pas suffisamment fiables. (36) L'une des solutions les plus simples pour identifier des champignons reste de se rendre en officine afin de demander conseil à un pharmacien. Ces derniers sont formés lors de leur cursus universitaire, et sont capables de vous dire si vos champignons sont comestibles ou non.

Par ailleurs, dans ses recommandations, le Vidal déclare que : "l'apparition de symptômes plus de 6 heures après ingestion de champignon constitue a priori une indication d'hospitalisation", qu'un "champignon présentant une volve blanche un anneau blanc et des lamelles blanches, est a priori un champignon mortel", et qu'un "champignon ne doit pas être identifié à partir de photographie, mais à partir de caractères botaniques précis". (37)

### 1.1.3.3 L'intérêt des champignons en nutrition

Les champignons ont pendant longtemps été considérés comme étant des aliments n'ayant pas d'intérêt particulier mis à part pour leur goût.

Certains spécialistes, tels que le Dr Paul Carton, allaient même jusqu'à dire que leur consommation devait être régulée, car elle pouvait "encrasser" l'organisme et ainsi provoquer diverses pathologies.

De nos jours, les champignons sont connus pour leurs bienfaits pour la santé. Il est fortement conseillé d'en consommer pour de nombreuses raisons.

Les champignons sont des aliments qui sont riches en eau. Ils sont composés entre 80 et 90% d'eau (cette valeur peut même atteindre les 95% pour certaines espèces). Cela leur permet d'être des aliments très peu caloriques. Leur teneur en graisse varie entre 0 et 2% au maximum. Ils sont également riches en fibres solubles qui favorisent la digestion et prolongent le sentiment de satiété. Ils ont donc un réel intérêt dans les régimes pauvres en graisse. (1)

Ils sont une très bonne source de glucides, car leur taux en sucres simples est très faible (il varie entre 0 et 1,5%). Ils contiennent également des sucres dits "complexes". Ces derniers peuvent ne pas être assimilables (comme la cellulose), mais la grande majorité l'est. De plus, ce sont les sucres complexes assimilables qui vont avoir un réel intérêt dans l'utilisation des champignons médicaux puisque ce sont eux qui possèdent les principes actifs les plus intéressants. (38)

Néanmoins, il est important de noter que certains de ces sucres complexes peuvent provoquer des phénomènes "d'intolérances" chez certains consommateurs. Cela se traduira par des petites indigestions chez les personnes concernées, car elles ne sont pas capables de digérer ces sucres.

Les champignons sont également une source de protéine. En effet, en moyenne, la teneur en protéine rapportée au poids sec d'un champignon est entre 20 et 40%. Ils sont plus riches en protéines que la plupart des légumes que nous pouvons consommer au quotidien dans notre alimentation. (11)

Cependant, à cause de leurs compositions, les protéines que nous pouvons retrouver dans les champignons possèdent une valeur biologique qui reste inférieure à celle des protéines animales. Néanmoins, pour une personne suivant un régime végétarien, la consommation de champignons en plus de légumineuses peut se révéler être un moyen satisfaisant d'obtenir son apport journalier en protéine.

Ils participent également à la couverture des besoins vitaminiques de notre organisme. A l'exception de quelques vitamines (telles que la vitamine K ou la vitamine B8 qui sont produites par notre microbiote intestinal), notre organisme ne sait pas comment les synthétiser et a besoin d'un apport extérieur.



Les champignons sont des réservoirs pour les vitamines du groupe B, selon les différentes espèces nous pouvons retrouver des apports en vitamines : B2, B3, B5, B8 et B9. Le champignon de Paris par exemple apporte de la vitamine B2, B3 et B5 en grande quantité. Nous pouvons aussi retrouver dans certaines espèces de la vitamine A, de la vitamine C, de la vitamine D ou encore de la vitamine F. (1)

Enfin, les champignons jouent un rôle majeur dans l'apport de minéraux : que ce soient des oligo-éléments ou des macronutriments. Nous pouvons par exemple retrouver une grande quantité de sélénium dans la composition de certains champignons (oligo-éléments ayant un fort pouvoir antioxydant, qui inhibe en particulier la formation de radicaux libres qui peut jouer un rôle protecteur vis à vis de pathologie cardiovasculaire).

D'autres champignons peuvent contenir une grande quantité de fer, de zinc, de cuivre, de calcium de magnésium ou encore de phosphore. Tous ces composants font des champignons de très bons antioxydants et immunostimulants.

Cependant à cause de la quantité de fibres que les champignons peuvent refermer ainsi que de leur composition très riche en purines et en acides uriques, il est conseillé de ne pas en abuser. Comme le disait Paracelse "Tout est poison, rien n'est poison, la dose est le poison".

Il est aussi très important de faire attention à la qualité des champignons ramassés, si vous souhaitez les consommer. En effet, les champignons poussant dans des zones très polluées (comme le bord de certaines routes, ou proche d'usine) peuvent altérer la qualité des champignons et les rendre impropres à la consommation.

## 1.2 La mycothérapie

### 1.2.1 Qu'est-ce qu'une mycothérapie

#### 1.2.1.1 Définition de la mycothérapie

Le terme de mycothérapie désigne l'utilisation de champignons ou d'extraits de champignons à des fins médicales. Il s'agit d'une appellation très récente. Ce mot aurait été inventé par le célèbre mycologue Paul Stamets qui était également membre du comité de rédaction du journal "The International Journal of Medicinal Mushrooms".

Durant sa carrière, Paul mena deux programmes de recherches cliniques financés par l'Ecole de médecine de l'Université d'Arizona sur l'utilisation de champignons en tant que thérapie complémentaire dans le traitement du cancer et du VIH. Il concentra plus particulièrement son activité médicale sur l'utilisation du Reishi, du Agarikon et du Cordyceps. (39)

Il dédia également une partie de ses recherches à la biorestauration, au développement de l'agriculture durable, et à la mycofiltration permettant la régénération de terrains ou d'eaux fortement pollués.

Sa maîtrise de la mycologie lui permit d'avoir une approche pluridisciplinaire et de faire de nombreuses découvertes dans chacun de ces domaines. C'est grâce à la publication de deux de ses ouvrages à la fin des années 1990 "Mycomedicinals, an informational treatise on mushrooms" et "Growing gourmet and medicinal mushrooms" que l'appellation de "mycothérapie" se démocratisa.

La mycothérapie est une discipline qui était autrefois très utilisée par les druides à les chamans, et même par quelques médecins, mais ayant été par la suite délaissée par nos différentes cultures à cause de la réputation que pouvaient avoir les champignons (utilisations récréatives, toxicité, ...).

Cependant, depuis les années 2000, ce type de thérapie a connu un regain d'intérêt de la part de la communauté scientifique. En effet, leurs utilisations sont en pleine expansion, et le nombre d'études concernant l'utilisation des mycothérapies en santé humaine ou en santé animale se multiplient surtout en Chine, au Japon et aux États-Unis.

Nous pouvons recenser plus de 16 000 espèces de champignons déjà connues dans le monde (dont plus de 3000 espèces différentes en France), environ 650 espèces ont déjà été identifiées comme ayant une réelle valeur thérapeutique. Parmi ces 650 espèces, certaines telles que le Reishi ou encore le Shiitake sont connues depuis des millénaires.

Par ailleurs, des chercheurs estiment que le nombre de champignons possédant des propriétés thérapeutiques pourrait être nettement supérieur, et devrait atteindre les 18 000 espèces. C'est pour cela que le nombre d'études sur les champignons ainsi que leurs usages thérapeutiques se multiplient dans le monde.

Enfin, bien des experts en mycologies estiment qu'en réalité, il pourrait exister beaucoup plus d'espèces de champignons. Une théorie suggère qu'il existerait environ 5 espèces de champignons par espèce de plante supérieure connue. Cela signifierait qu'il y aurait en réalité plus de 300 000 espèces de champignons sur terre. Nous pouvons donc supposer que si de nouvelles espèces étaient découvertes, cela aurait également un impact sur le monde de la recherche ainsi que leur potentielle utilisation en santé humaine et animale.

#### 1.2.1.2 Définition des thérapies alternatives / complémentaires

Les mycothérapies sont des thérapies dites "non-conventionnelles". Elles désignent les thérapies ou pratiques pouvant intervenir en plus (thérapies complémentaires) ou à la place des thérapies / soins conventionnels (thérapies alternatives). Elles ont pour but de contribuer au bien-être des patients. De plus en plus de personnes se tournent vers ce type de thérapies afin de soulager certains maux de leur quotidien. (40)

Il existe plusieurs types de thérapies alternatives : la mycothérapie au même titre que la phytothérapie appartient à la catégorie des thérapies dites biologiques. Elles se basent sur l'utilisation de produits naturels issus de plantes, de minéraux, ... (41)

Cependant, il est important de rappeler que les thérapies non-conventionnelles à la différence des médecines conventionnelles ne possèdent pas obligatoirement d'effets démontrés de manière scientifique (il n'existe que peu ou pas de publication scientifique, ou d'études démontrant leurs efficacités). Nous pouvons néanmoins nous accorder pour dire que certaines de ces pratiques possèdent des effets qui sont supérieurs aux effets dits "placebo".

Selon certains professionnels de santé, l'utilisation de ces méthodes peut représenter un risque pour les patients puisqu'elles pourraient entraîner des pertes de chances dans la prise en charge thérapeutique, ou pire des interactions négatives avec certains des traitements mis en place si leurs prises ne sont pas déclarées auprès de leur médecin. (42)

Néanmoins, les thérapies alternatives peuvent avoir un réel impact positif sur la prise en charge de certaines pathologies. En 2018, plus de 40% des Français avouaient avoir déjà eu recours à des thérapies complémentaires au moins une fois dans leur vie. (43)

Elles peuvent par exemple être conseillées comme “soin de support” face à des traitements lourds comme les chimiothérapies, ou des radiothérapies afin de mieux supporter les effets secondaires, ou face à des troubles récurrents tels que les insomnies ou encore le stress. (44)

**Encore une fois, il est important de rappeler que même si ces thérapies peuvent apporter un certain confort aux patients, elles ne doivent en aucun cas remplacer intégralement les prises en charge traditionnelle.**

Depuis 2010, la direction générale de la santé (DGS) finance un programme d'évaluation des Pratiques de soins non conventionnelles. Ce programme a pour objectif de repérer quelles sont les pratiques pouvant être considérées comme étant prometteuses, et de les distinguer de celles pouvant au contraire être dangereuses pour les patients.

Pour cela, l'Institut National de la santé et de la recherche (Inserm) va réaliser une revue de la littérature ainsi qu'une série d'évaluation, afin de déterminer la pertinence scientifique de la pratique. Un avis complémentaire pourra être demandé à l'Haute Autorité de Santé (HAS) ou au Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP).

## 1.2.2 Quelles sont les utilisations des champignons en santé ?

### 1.2.2.1 Usage des champignons microscopiques en santé

La pharmacognosie est la connaissance des médicaments d'origine naturelle. En effet, de nombreux principes actifs (substance chimique entrant dans la composition d'un médicament et lui conférant son efficacité) sont d'origine naturelle. Cela signifie qu'un grand nombre de médicaments que nous utilisons (quotidiennement, ou dans des situations plus spécifiques) proviennent de plantes, d'algues, d'animaux, ...

C'est par exemple le cas de la morphine. Il s'agit d'un puissant analgésique induisant un effet sur le système nerveux central. Son usage a souvent été détourné à des fins récréatives. Initialement, la morphine provient d'une plante appelée le Pavot Somnifère. Elle peut être directement extraite de cette plante par une incision de ces capsules, mais il existe également une méthode permettant sa synthèse totale (méthode en 31 étapes ayant un très faible rendement).

Comme nous avons pu le constater, certains médicaments sont issus de plantes, mais il existe également des médicaments (dont certains très connus) dont les principes actifs proviennent de champignons et plus précisément de champignons dits "microscopiques".

Les champignons microscopiques sont des champignons qui ne sont pas visibles à l'œil nu, il s'agit donc des levures et des moisissures. Bien que ces champignons soient principalement connus pour leurs effets pathogènes (mycoses, cryptococcoses, ...) ils peuvent aussi avoir d'autres intérêts.

Par exemple, le champignon unicellulaire du nom de *Saccharomyces cerevisiae* fut l'un des premiers champignons utilisés dans l'Antiquité. Il permettait la fermentation de boissons alcoolisées (de nos jours, les levures sont toujours utilisées dans le processus de création de la bière).

Nous pouvons prendre l'exemple des souches de *Penicillium*. Il s'agit d'une famille de moisissures, rassemblant plus de 150 espèces. Ces souches peuvent être utilisées de différentes manières, par exemple pour la création de fromage (le bleu d'Auvergne, le camembert, le roquefort, ...). La plus connue d'entre elles est le *Penicillium notatum*.

Il s'agit de l'espèce ayant permis au célèbre microbiologiste Alexander Flemming de découvrir en 1928 un antibiotique du nom de Pénicilline. Cette découverte eut lieu de manière fortuite et permit de mettre en avant les caractéristiques antibiotiques de cette levure, car elle avait inhibé la pousse d'une culture bactérienne. (1)



Figure 7 : Illustration de *Penicillium notatum* (45)

Ce n'est qu'en 1940 que la pénicilline put être intégralement produite de manière industrielle. Mais son utilisation se démocratisa lors de la Seconde Guerre mondiale, après une publication dans le journal "The Lancet", qui fit le tour du monde. Néanmoins, à cause de son utilisation excessive, certaines bactéries développèrent des mécanismes de résistances envers ce principe actif.

Depuis, de nombreuses autres substances ont été découvertes de différentes manières : soit grâce aux souches de *Penicillium* ou par synthèse totale, mais l'effet bactéricide (capable de tuer les bactéries) de ces moisissures permit le développement de recherches concernant les effets antibiotiques des champignons. (1)(46)

C'est pour cette raison qu'après sa découverte, le *Tolyocladium inflatum* aussi connu sous le nom de *Beauveria nivea* (moisissure capable de parasiter des insectes) avait été étudié avec beaucoup d'intérêt. Cette moisissure contient une substance du nom de "cyclosporine A" qui fut isolée pour la première fois en 1971.

Dans un premier temps, des études furent menées afin de démontrer ses propriétés antibiotiques ou antimycosique. Cependant, elle ne semblait être efficace dans aucune de ces indications.

C'est en 1972 que le médecin immunologique Jean-François Borel voulut étudier ses propriétés immunosuppressives (pouvant inhiber le système immunitaire). En 1978, la cyclosporine fut testée chez l'être humain. (1)



Figure 8 : Illustration de Tolyocladium inflatum (47)

Cela permis de mettre en avant ses propriétés immunomodulatrices, puisque l'utilisation de cette substance limita le nombre de rejets de greffes osseuses et de greffes d'organes, sans provoquer d'effets indésirables (ou de cytotoxicité) trop importants. Développée dans les années 1980, cette molécule est actuellement toujours utilisée afin de prévenir les risques de rejets chez les personnes ayant reçu une greffe d'organe ou de tissu. (48)

#### 1.2.2.2 Usage des champignons macroscopiques en santé

Comme nous avons pu le voir précédemment, et bien qu'il ne s'agisse que de quelques exemples, les champignons microscopiques sont largement utilisés dans le domaine médical, en médecine humaine et animale (en antibiothérapie, en immunothérapie, ...).

Cependant, les champignons macroscopiques trouvent également leurs places dans notre arsenal thérapeutique : principalement sous forme de complément alimentaire, ils peuvent avoir de nombreux bénéfices.

En effet, le marché de la nutrition en santé humaine est l'un des enjeux de santé publique majeurs. Il s'agit d'un secteur qui est en constante évolution depuis plusieurs années. Le ministère de la Santé définit les compléments alimentaires comme étant "des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique". Ce sont des produits dont la prise se fait principalement par voie orale.

Nous pouvons retrouver des compléments alimentaires en vente libre sur le marché international. Une grande partie d'entre eux sont disponibles sur Internet, mais ils peuvent aussi être dispensés dans des boutiques spécialisées, ou en pharmacie. Ils peuvent contenir des vitamines, des minéraux, des oligo-éléments, des plantes ou encore des champignons (une seule souche, ou même plusieurs).

Le marché des compléments alimentaires est un marché très concurrentiel, qui est en forte croissance, particulièrement depuis les 15 dernières années. Il offre de belles perspectives de développement aux laboratoires pharmaceutiques. En Europe, ce marché était estimé à 18,4 milliards de dollars en 2013. En 2022, il était évalué à 163,9 milliards de dollars au niveau mondial et selon des études son taux de croissance étant de 9,0%, il devrait atteindre les 300 milliards de dollars en 2030. (11)

En France, les pharmacies se positionnent comme étant le premier distributeur de compléments alimentaires avec plus de 54% des ventes réalisées en officine, ce qui représente plus de 1,3 milliards d'euros en 2022.

En effet, la France est l'un des principaux pays consommateurs de compléments alimentaires. L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) avait d'ailleurs réalisé une enquête en 2007. Celle-ci révèle que 20% des français adultes et 12% des enfants avaient consommé des compléments durant l'année écoulée. Parmi les adultes consommateurs, un sur cinq en consommerait même tous les jours. De plus, 48% des consommateurs affirment consommer des compléments alimentaires sur recommandation d'un professionnel de santé.

Les compléments alimentaires à base de champignons ne cessent de se développer depuis plusieurs années pour faire face à la demande croissante de la part des consommateurs. Cette demande est encore plus en hausse depuis la crise sanitaire du COVID-19 : les patients sont à la recherche de compléments pouvant principalement booster leurs immunités, ou leurs systèmes digestifs.

Ces derniers peuvent se présenter sous différentes formes : des gélules, des ampoules contenant des extraits liquides, des pastilles, comprimés, flacons compte-gouttes, ... Mais en Europe, la forme la plus courante reste la gélule contenant des extraits de champignons séchés, puis réduits en poudre micronisée. Sous cette forme, les champignons sont purs, ils ne sont pas coupés avec des substances pouvant altérer leurs principes actifs. Généralement, les gélules contiennent 300 à 400mg de champignon, cependant, pour être efficace, il faut bien faire attention aux parties du champignon utilisées.

En effet, il existe de nombreuses mycothérapies proposées sur le marché. Il faut bien distinguer les produits en fonction de leurs compositions, car toutes ne se valent pas

Des études réalisées sur certains champignons utilisés dans le domaine médical (tel que le shiitake) ont démontré l'inefficacité des mycéliums dans le traitement de certaines pathologies. Le mycélium de certains champignons ne contiendrait donc pas les principes actifs de ces champignons (ou en tout cas pas en quantité suffisante pour démontrer une réelle efficacité).



De plus, le mycélium ne peut être séparé de son substrat, ce qui altère la composition de ce dernier. Il existe une technique permettant cette séparation : la technique d'extraction supercritique. Elle permet de concentrer les principes actifs contenus dans un champignon, mais pour cela, il faut appliquer une pression de 300 bars sur le champignon, afin de pouvoir les extraire.

Cependant, cette technique peut altérer la structure moléculaire de certains des principes actifs (principalement celle des vitamines qui sont très fragiles). Par ailleurs, lorsque nous utilisons le mycélium d'un champignon, il peut être contaminé par le mycélium d'autres espèces, ou encore être altéré si les conditions de séchage ne sont pas optimales.

C'est pour cette raison que l'utilisation de mycélium dans l'élaboration de compléments alimentaires peut ne pas être recommandée. Néanmoins, il existe des champignons chez lesquels les principes actifs sont concentrés dans cette partie du champignon : c'est par exemple le cas du Cordyceps et du Chaga. (1)

Les doses de champignons nécessaires pour obtenir un extrait efficace ne sont pas les mêmes selon les espèces. Une étude a par exemple démontré que l'Hydne hérisson et le Polypore en ombrelle sont deux des champignons les plus efficaces (parmi les huit champignons médicaux étudiés), car ils nécessitent seulement un dosage de 20% pour obtenir un extrait performant.

A ce jour, il existe une centaine de champignons ayant été étudiés pour leurs propriétés pharmaceutiques. Parmi ces champignons, une trentaine est reconnue pour leurs effets en santé. Ils sont connus sous le nom de "champignons médicinaux essentiels". Ces champignons sont déjà employés par des pharmacopées traditionnelles (en Asie, en Amérique ou encore en Europe), mais également très étudiés actuellement.

Les principales indications des compléments alimentaires à base de champignons sont assez diverses. Ils peuvent être utilisés (en association avec des médicaments) pour leurs propriétés anti-cancéreuses, antidiabétiques, stimulateur du système immunitaire, anti-inflammatoire ou encore anti-infectieux ainsi qu'en compléments vitaminés, ... (44)

### 1.2.3 Quelle réglementation pour les mycothérapies (compléments alimentaires) en Europe ?

Depuis 2002, les compléments alimentaires font l'objet d'une harmonisation au sein de l'Union Européenne. Dès lors, ils disposent d'un cadre réglementaire qui leur est propre ainsi que d'un véritable statut.

Cette réglementation qui définit comme nous l'avons vu ci-dessus les compléments alimentaires, donne également des indications précises sur l'étiquetage de ces produits. Elle classe selon deux catégories les ingrédients entrant dans la composition des compléments alimentaires. La directive dictée par l'Union européenne doit néanmoins être transposée en droit national dans tous les Etats membres qu'elle vise. Cela signifie que des spécificités seront propres à chaque pays, selon les transpositions effectuées. (43)(49)

Cette réglementation a été transposée dans le droit français par un décret datant de 2006 : le "décret 2006-352 relatifs aux compléments alimentaires". Depuis, plusieurs arrêtés d'application sont venus renforcer la définition du complément alimentaire que nous avons déjà évoqué. (50)

Un premier arrêté établit la liste des nutriments (vitaminiques et minéraux) autorisés ainsi que leurs conditions d'utilisation (dosage, formes, DJM ou dose journalière maximale, ...). Un autre définit les modalités de transmission de déclaration de mise sur le marché, un troisième fournit une première liste de plantes ou préparation à base de plantes pouvant être utilisées dans la composition des compléments ainsi que les règles régissant leurs utilisations.

Enfin, en 2015 fut publié un dernier arrêté fixant les limites d'utilisations des substances à but nutritionnel ou physiologique autres que les vitamines, les minéraux, les plantes ou les préparations à base de plantes. Cet arrêté vient réguler la mise en vente de compléments alimentaires contenant des extraits de champignons. (51)

En effet, les ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine n'est pas reconnue comme traditionnelle en Europe avant 1997 (comme c'est le cas pour de nombreuses molécules en mycothérapie) doivent faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en tant que nouvel aliment ou nouvel ingrédient. Ces composants sont appelés des "novel food". La liste des demandes traitées concernant les novel food est disponible en ligne.

Le processus de demande d'autorisation est un processus qui est décentralisé au niveau de la Commission européenne. L'évaluation du dossier, une fois la demande déposée, est faite par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA). (52)

Afin de faciliter la commercialisation de ces nouveaux aliments, une nouvelle règle a été instaurée en 2015. Si cet aliment traditionnel a été utilisé historiquement dans un pays membre de l'Union Européenne, ou membre de EFSA et qu'il a démontré qu'il ne provoque aucun problème de sécurité : alors il sera autorisé à la commercialisation sur la base d'une notification émanant de l'exploitant.

Les pays utilisant le plus les mycothérapies sont la Chine, le Japon, la Corée du Sud ainsi que les Etats-Unis. Cependant, ils ne font pas partie de l'EFSA. Les produits issus de la mycothérapie, bien qu'étant utilisés traditionnellement dans certains de ces pays depuis de nombreuses années, ne peuvent donc pas bénéficier de cette dérogation et doivent faire l'objet d'une demande d'AMM.

Les messages, ainsi que les représentations utilisées sur les étiquettes des compléments alimentaires, mais aussi dans toutes les campagnes marketing ou publicitaires font également l'objet d'une réglementation.

En 2012, la Commission européenne a également édité un nouveau règlement visant à clarifier un flou existant concernant les différentes allégations thérapeutiques afin qu'elles ne puissent plus tromper les consommateurs.

Il existe différents types d'allégations de santé. Celles reposant sur des preuves scientifiques qui mentionnent par exemple le rôle d'un nutriment, ou d'une substance dans le développement et le fonctionnement de l'organisme ; ou sur les fonctions psychologiques et comportementales ; ou sur le contrôle et la perte de poids : il s'agit des "allégations fonctionnelles génériques".

Nous pouvons aussi retrouver des allégations basées sur de nouvelles preuves scientifiques, des allégations portant sur la réduction d'un risque de pathologie et enfin des allégations concernant le développement de l'enfant.

Une première liste d'allégation fonctionnelle générique autorisée fut publiée en mai 2012. Cette liste s'appliquait à tous les supports de communication aussi bien papier que numérique. Cette liste a par la suite été complétée par d'autres règlements.

Ces allégations sont autorisées sous réserve de respect des conditions d'utilisation spécifiques (quantités, mentions, ...). L'évaluation scientifique de ces allégations est réalisée par l'EFSA, puis par la Commission européenne qui décide d'autoriser ou d'interdire ces allégations de santé. La liste exhaustive des allégations autorisées ou rejetées est consultable sur le site internet de la Commission.

En 2012, ce sont plus de 4637 allégations de santé générique qui ont été soumises à l'EFSA, et seulement 229 ont abouti à une autorisation. Cependant, cette liste n'est pas close : il est possible d'en faire la demande en déposant un dossier apportant la preuve scientifique de sa justesse. Pour cela, il sera nécessaire de réaliser une étude clinique, démontrant la véracité de l'allégation, afin que celle-ci, soit par la suite autorisée.

Par exemple : l'allégation "la levure de riz rouge fait baisser le taux de cholestérol" n'est plus autorisée. Elle doit être remplacée par l'allégation suivante : "la monacoline K contenue dans la levure de riz contribue au maintien d'une cholestérolémie normale".

Cette nouvelle réglementation se révèle donc être un enjeu majeur. En effet, il est indispensable pour les industriels d'être conforme à la réglementation en vigueur, mais il faut aussi qu'ils puissent être assez compréhensibles afin de pouvoir impacter le consommateur. A ce jour, c'est la communication B to C qui est la plus impactée par ce nouveau règlement. La communication B to B reste un peu plus "libre" mais elle est tout de même un enjeu de taille surtout face au nombre croissant de concurrents sur le marché des compléments alimentaires.

L'utilisation des allégations de santé génériques ou spécifiques n'est pas la seule option permettant de faire la promotion des compléments alimentaires :

- Il est aussi possible de communiquer sur les ingrédients composants les compléments en mettant en avant les labels d'ingrédients créés par les fournisseurs, en faisant de l'ingrédient principal une "marque" afin de communiquer sur cet ingrédient uniquement auprès des prescripteurs et du grand public, ou en jouant sur la notoriété de ce dernier.
- Sur le produit en lui-même, de par son nom (suggérer quelque chose de positif dans le nom du produit ou de la marque), utiliser des visuels évocateurs, développer un brevet lié au produit (galénique innovante).

- Autour du produit : en créant des partenariats afin d'associer un produit à un univers en particulier (en travaillant avec des spécialistes dans son domaine d'utilisation par exemple).
- Il est également possible de développer des services en lien avec son produit : en créant un accompagnement personnalisé pour le consommateur, afin de se différencier des concurrents présents sur le marché.

Ce ne sont bien évidemment pas les seules manières de procéder. Il existe d'autres méthodes envisageables et qui permettent de promouvoir activement son complément et ce malgré les restrictions auxquelles doivent faire face les industriels pour communiquer auprès du grand public, et des professionnels de santé.

Cette promotion doit faire l'objet d'une réelle réflexion afin de définir un plan de stratégie marketing et de communication adaptée tout en respectant la législation, mais elle peut permettre de se différencier de manière significative auprès des acheteurs et des prescripteurs. (49)

### 1.3 Exemples de mycothérapies utilisées en France chez l'humain

#### 1.3.1 Le Shiitake

Le Shiitake, aussi appelé *Lentinula edodes* ou Lentin du chêne. C'est l'une des espèces de champignon la plus cultivée au monde, dont les pays producteurs les plus importants sont la Chine et le Japon.

Possédant un goût excellent, il est consommé en accompagnement en Chine, mélangé dans des potages au Japon ou cuit à la vapeur en Thaïlande, car il est riche en lipide, en minéraux, en vitamines B et D et également en acides aminés. (1)

Il pousse à l'état naturel sur des espèces de bois dur, notamment sur des chênes et des châtaigniers. Il possède une tige courte, un petit chapeau brun dont la couleur s'éclaircit vers le bord. Il peut atteindre les 15 cm de diamètre et sa surface est floconneuse. Son pied est pelucheux, tenace et élastique.



Figure 9 : Illustration du Shiitake

Consommé de manière historique, il est aujourd'hui utilisé pour ses nombreuses actions thérapeutiques. Sa consommation est bien ancrée en Europe, c'est pourquoi il ne possède pas le statut de Novel Food à la différence du *Coriolus Versicolor*. Ce qui signifie qu'il peut être retrouvé dans des compléments alimentaires en Europe.

Il possède une activité antibactérienne, démontrée en 1999 par des chercheurs Japonais. Les extraits liquides du Lentin inhibent l'action de bactéries retrouvées dans la salive humaine telles que les streptocoques, les actinomyces, les lactobacilles, la *Prevotella* et *porphyromonas gingivalis*. Cette action peut être utilisée afin de prévenir le risque de caries ou encore le déchaussement dentaire.

Le mannitol ainsi que le potassium contenu dans le Shiitake possèdent des propriétés diurétiques, car leurs consommations ont un effet hypotenseur, diminuant le volume sanguin et donc la pression du sang dans les artères.

Il est également composé de chitosan, qui est considéré comme étant un facteur amincissant ainsi que de l'éritadenine. Le chitosan est connu pour limiter l'absorption des lipides au niveau intestinal et lui confère des effets laxatifs.

L'éritadenine a des propriétés hypocholestérolémiantes (tout comme le chitosan) ce qui permet une baisse des taux de LDL (Lipoprotéine de basse densité aussi appelé mauvais cholestérol) et de triglycérides. Il peut donc être utilisé afin d'aider à régulariser les taux de cholestérol. (11)

Enfin, le Shiitake est utilisé en Asie pour ses propriétés anticancéreuse, il est commercialisé sous le nom de "Lentinan<sup>®</sup>" depuis 1985. Il se présente sous forme de médicament injectable, et est utilisé en association avec des chimiothérapies. Le Lentinan<sup>®</sup> fait partie des 10 médicaments les plus utilisés au Japon.

En effet, il contient une molécule connue sous le nom de "lentiane" possédant une forte activité immunostimulante. Elle permet de restreindre la croissance des cellules cancéreuses ainsi que l'apparition de métastases. Son efficacité a été démontrée sur des cancers de la prostate, du côlon, ainsi que sur les cancers de l'estomac. (53)



Figure 10 : Visuel du médicament Lentinan<sup>®</sup> commercialisé en Asie (53)

### 1.3.2 Le Reishi

Le Reishi, aussi connu sous le nom de *Ganoderma Lucidium* ou Ganoderme Luisant est un champignon utilisé traditionnellement en Asie depuis plus de 2000 ans. Il a été mentionné dans le plus ancien traité de pharmacologie chinoise.

Popularisé en Europe depuis une vingtaine d'années, il est même utilisé par des maîtres chocolatiers, car son goût amer se marie très bien avec celui du chocolat. Il possède plus de 400 composants actifs, ce qui le rend très intéressant puisqu'il renferme de réels pouvoirs pharmaceutiques. Il est riche en lipides, en minéraux (fers, zinc, magnésium, potassium, calcium, ...), et en vitamine B9. (1)

Le Reishi croît souvent au sol, au pied des souches d'arbre en décomposition (espèce saprophyte). Cette espèce est très présente en Europe, en Asie continentale ainsi qu'au Moyen-Orient.

Il possède un pied latéral pouvant atteindre 10 cm de haut. Son chapeau plat est de forme arrondie peut mesurer jusqu'à 20 cm de diamètre. Il existe six différentes couleurs de reishi : noir, rouge, bleu, jaune, blanc et violet. Le Ganoderme Luisant est connu pour être le Reishi rouge. Il a un aspect brillant, comme s'il était laqué et sa surface est lisse.



Figure 11 : Illustration du Reishi (54)

Tout comme pour le Shiitake, le Reishi n'est pas considéré comme étant un Novel Food car il était largement consommé avant 1997. Ce qui signifie qu'il peut également être retrouvé dans des compléments alimentaires en Europe.

Le Ganoderme permet d'améliorer les fonctions cardiaques ainsi que la circulation sanguine. Grâce à deux de ses molécules la guanosine et l'adénosine. Elles ont des propriétés myorelaxantes et antiplaquettaire permettant la fluidification de la circulation sanguine (et diminuant le risque de formation de caillots dans le sang). Cela permet de diminuer la tension artérielle sans altération du rythme cardiaque. Cela lui permet d'avoir un effet positif sur l'hypertension artérielle.

Le Reishi est traditionnellement utilisé pour ses propriétés antivirales. Ces propriétés ont été démontrées par le docteur Yan, qui en 1987 utilisa les fruits du Reishi afin de traiter 355 patients souffrants d'hépatite B. Ce traitement s'est révélé être efficace chez 92,4% de ces patients après seulement quelques semaines de traitement. Une autre étude réalisée en 1992 confirma ces résultats et démontra une potentielle action dans des cas de cirrhose.



Ces propriétés antivirales sont particulièrement efficaces sur les hépatites de type A, B et C, mais aussi face au virus responsable de la grippe. Des études quant à son utilisation dans des cas de VIH chez l'animal se sont également révélées très prometteuses, mais elles n'ont pour le moment pas été reconduites chez l'Homme. (11)

Enfin, le *Ganoderma* pourrait être utilisé afin de renforcer les défenses immunitaires et pour accroître les propriétés anticancéreuses de certains médicaments utilisés lors de chimiothérapie.

Les nombreux polysaccharides contenus dans le Reishi ainsi que les sesquiterpènes qu'il possède lui confèrent une action cytotoxique sur les cellules cancéreuses. Des études datant de 2003 et de 2007 démontrent que son utilisation dans des cas de cancers du sein ou de la prostate inhiberait l'action de la protéine kinase Akt ce qui empêcherait la croissance de la néoangiogénèse et provoquerait donc une diminution des métastases, de la prolifération des cellules cancéreuses.

De plus, son utilisation en association avec la cisplatine (un agent utilisé en chimiothérapie) potentialise les effets de cette dernière (en augmentant la sensibilité des cellules cancéreuses face à ce produit) dans les cas de cancer des ovaires.

## 2 Principes d'oncologie en France

### 2.1 Généralités

Le cancer est une pathologie décrite pour la première fois lors de l'Antiquité, en Égypte Antique. En effet, dans un papyrus intitulé, le "papyrus d'Edwin Simth", 48 cas de cancers furent détaillés, dont un cas de cancer du sein. C'est Hippocrate qui en les observant, décida de comparer ces tumeurs à des crabes, car les prolongements de ces dernières pouvaient ressembler aux pattes de l'animal. Il les nomma alors "karkinos", ou "karkinoma".

Pendant longtemps, le cancer était considéré comme étant une pathologie incurable. Cependant, au cours des dernières années la recherche s'est intensifiée et grâce à des méthodes de diagnostic plus poussées, ainsi qu'à une meilleure prise en charge, un grand nombre de cancers sont désormais guérissables.

Il reste important de préciser que le " cancer " ne se réfère pas à une seule maladie, mais englobe en réalité tout un groupe de pathologies, dont le diagnostic, la prise en charge ainsi que le pronostic sont très différents. C'est pourquoi, il serait plus juste de parler "des cancers" et non pas "du cancer". (55)

### 2.2 Épidémiologie des cancers en France

En France, tout comme dans le monde entier, le cancer est depuis plusieurs années la première cause de mortalité. Son incidence (nombre de nouveaux cas par unité de temps, dans une population donnée) tend à diminuer chez les hommes, et s'est stabilisée chez les femmes depuis 2005.

Le cancer est très majoritairement une pathologie touchant les personnes âgées. En effet, la prévalence (nombre de personnes vivantes qui se sont vues porter le diagnostic au cours de leur vie) des cancers augmente nettement avec l'âge. L'âge médian au diagnostic en 2018 était de 68 ans pour les hommes contre 67 ans chez les femmes, et l'âge médian au décès est respectivement de 73 et 75 ans.

Le cancer est une maladie survenant principalement chez les hommes. En 2018, ce sont plus de 382 000 cas de cancer qui ont été recensés en France. Parmi eux, nous pouvons estimer que plus de 204 600 cas étaient des cancers atteignant des hommes (ce qui représente environ 53,5% des cancers), contre 177 400 chez les femmes (soit 46,5%).

Chez l'homme, les tumeurs solides survenant le plus fréquemment sont : celles de la prostate avec environ 50 430 nouveaux cas en France en 2018, les tumeurs du poumon qui représentent près de 31 231 cas durant la même période, et enfin les tumeurs du côlon-rectum cumulant 23 216 cas.

Pour les femmes, le cancer survenant le plus souvent reste le cancer du sein. En 2018, ce sont environ 58 459 femmes qui ont été touchées par cette pathologie. En deuxième, nous pouvons retrouver le cancer du côlon-rectum avec 20 120 nouveaux cas et en troisième, le cancer du poumon : 15 132 cas.

Il est intéressant de noter que quatre localisations tumorales (le sein, le poumon, la prostate, et le côlon-rectum) représentent en réalité plus de la moitié des nouveaux cas de cancers diagnostiqués depuis ces dernières années. De plus, l'incidence ainsi que la mortalité de l'ensemble de ces principaux cancers tend à diminuer, à l'exception des cancers du poumon chez la femme, qui eux augmentent depuis plusieurs années (+ 4,3% entre 2010 et 2023).

En 2018, nous pouvons estimer que le nombre de décès provoqués par des cancers s'élève environ à 157 500 personnes. Parmi ces décès, 89 600 sont des hommes (56,89%) et 67 800 sont des femmes (43,11%). En effet, la survie pour la plupart des cancers semble meilleure chez la femme que chez l'homme. (56)

Le cancer du poumon reste néanmoins la première cause de décès par cancer, soit 21% de l'ensemble des décès par cancer : 25% chez les hommes, et 15% chez les femmes, cependant comme nous avons pu le constater précédemment, son incidence chez la femme tend à augmenter au cours des dernières années, alors qu'elle a su diminuer sur la période chez l'homme.

Cette forte mortalité, bien que ce ne soit que le troisième cancer le plus fréquent en France peut s'expliquer par son diagnostic. Généralement réalisé trop tardivement, il ne permet pas une prise en charge optimale de la pathologie.

Par ailleurs, le taux de mortalité standardisée (taux de mortalité d'une population, ajustée en fonction d'une distribution standard par âge) (57) a diminué de 2% par an entre 2010 et 2018 chez les hommes, et de 0,7% chez les femmes. Cette diminution est due à des diagnostics qui se font de plus en plus précocement, ainsi qu'aux prises en charge qui évoluent, et cela, grâce à des avancées majeures qui sont réalisées notamment parmi les cancers les plus fréquents. (58)(59)

## 2.3 Facteurs de risques et facteurs protecteurs

### 2.3.1 Facteurs de risques

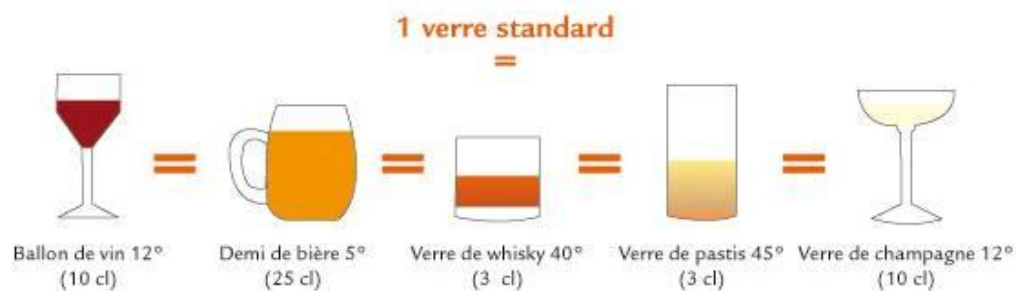
Un facteur de risque est défini comme étant un attribut, une caractéristique ou une exposition qui augmente la probabilité de survenue d'une pathologie, ou d'un traumatisme. Comme nous l'avons déjà expliqué précédemment, le principal facteur de risque de développer un cancer reste l'âge du patient. (60)

Le premier facteur de risque évitable (facteur de risque directement lié à nos habitudes de vie) est cependant le tabac. Il serait responsable d'1/3 des morts imputables aux cancers, à l'échelle planétaire, cela représente 2,4 millions de décès chaque année. La fumée du tabac contient plus de 8 000 composés chimiques, parmi lesquels 70 sont reconnus comme étant cancérigènes. Le tabac est responsable de divers types de cancers : cancer du poumon, ORL, digestifs, urologiques, gynécologiques, ....

Il ne présente pas de seuil de consommation sans risque, et même le tabagisme passif représente un risque non-négligeable, puisqu'il reste suffisant pour augmenter les risques de cancer (il en va de même pour le tabagisme involontaire). (61) (58)

L'alcool représente la deuxième cause évitable de mortalité par cancer. Chaque année, l'alcool est responsable de 28 000 nouveaux cas de cancer. Il est classé comme étant une substance cancérigène depuis 1988. Pourtant, la consommation d'alcool en France est estimée à 10,4 litres d'alcool pur par habitant de plus de 15 ans. Cela correspond à 2,5 verres de 10g par jour. Bien que les quantités d'alcool vendues en France aient fortement diminué depuis les années 60, la France reste pour autant le 4<sup>ème</sup> pays européen ayant le plus fort taux de consommation d'alcool chez les plus de 15 ans. (62)

L'éthanol contenu dans l'alcool sera transformé par notre organisme. Il en résultera des composés connus pour favoriser l'apparition de cancers. Cependant, l'effet de cette consommation d'alcool ne dépend pas du type de boissons consommées, mais plutôt des quantités. Le risque de développer un cancer augmentera donc, si la dose d'alcool consommée est trop élevée. En effet, il est recommandé de ne pas dépasser 10 verres d'alcool par semaine, pas plus de 2 verres par jours avec au minimum 2 jours sans alcool par semaine.



**Figure 12 : Illustration des verres d'alcool standard**

Les facteurs nutritionnels qui englobent l'alimentation, le statut nutritionnel ainsi que l'activité physique peuvent être considérés à la fois comme étant des facteurs protecteurs, et des facteurs de risque. Nous pouvons estimer que 20 à 25% des cancers sont imputables à des comportements alimentaires inappropriés. Cela représente environ 19 000 nouveaux cas par an.

Certains aliments, consommés en trop grande quantité tel que les viandes rouges ou les charcuteries, la consommation d'alcool, la consommation de sel ou bien d'aliments trop salés peuvent favoriser le développement de cancers. (63)

En 2015, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé la consommation de viande transformée (telles que la charcuterie) comme étant cancérigène avéré pour l'Homme. La consommation excessive de viande rouge, quant à elle, est classée comme étant probablement cancérigène pour l'Homme.

Le surpoids, ainsi que l'obésité (surcharge pondérale) sont aussi reconnus pour être des facteurs de risque de développer certains types de cancers. Il s'agit d'un enjeu de santé public majeur, car ils peuvent induire d'autres pathologies comme des maladies cardiovasculaires, ou encore du diabète (qui est la première cause d'affectation longue durée ou ALD en France). (64)

Nous pouvons estimer que 5 à 10% des cancers ont pour cause des facteurs de risque environnementaux, ou alors une exposition professionnelle. De nombreux facteurs environnementaux font actuellement l'objet de recherche afin de savoir s'ils ont ou non un lien avec l'apparition de cancers. Néanmoins, le rôle de certains d'entre eux est avéré, et a déjà été démontré scientifiquement.

C'est par exemple le cas de l'exposition au UV (Ultra-Violet), de la pollution atmosphérique, du radon (gaz radioactif incolore), ou encore de l'exposition à l'amiante. Cette dernière est l'exposition la plus fréquente reconnue en tant que pathologie professionnelle.

Le dernier facteur de risque que nous citerons est celui infectieux. En effet, environ 4% des cancers en France ont une origine qui serait infectieuse. Les principaux agents infectieux responsables de cancers sont : les sous-types 16 et 18 du Papillomavirus humain (HPV) qui provoquent près de la totalité des cancers du col de l'utérus ; les hépatites virales de type B et C qui sont à l'origine de près d'1/3 des cancers du foie et les infections de la muqueuse intestinale par Helicobacter Pylori, responsable d'environ 80% des cancers de l'estomac.(58)

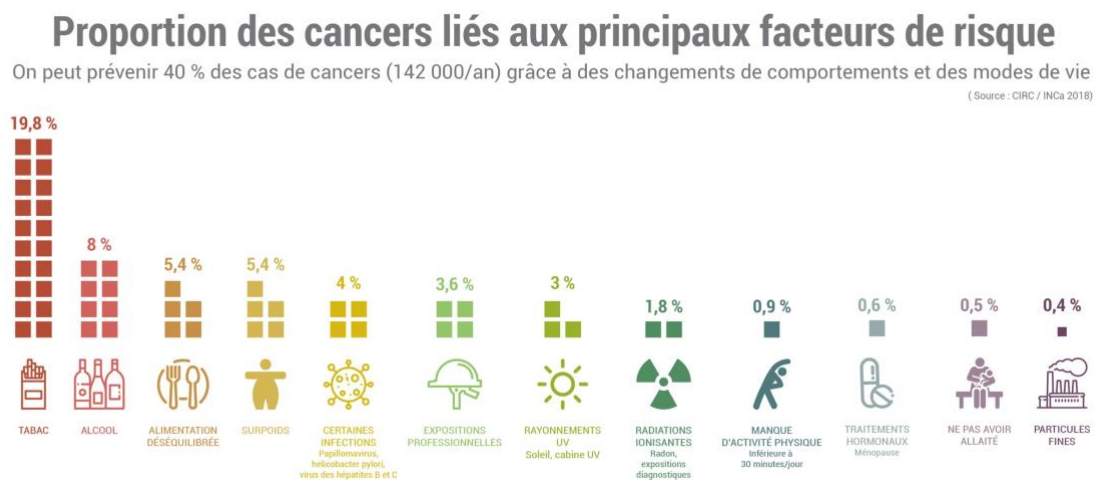


Figure 13 : Illustration des facteurs de risque, classés de manière proportionnelle (65)

### 2.3.2 Facteurs protecteurs

Nous pouvons estimer que 10% des cancers ont une origine dite "héréditaire", et plus de 40% des cancers pourraient être évités. Pour cela, il est nécessaire de changer ses comportements, ainsi que son mode de vie.

Il est donc important de réaliser de la prévention afin d'éviter l'apparition, le développement ou l'aggravation de pathologies déjà préexistante. Il existe différents types de prévention : primaire, secondaire et tertiaire.

La prévention primaire agit en "amont" de la pathologie. Son objectif est de réduire son incidence. La prévention secondaire intervient à un stade dit "précoce" de la maladie, elle se traduit par des dépistages, ainsi que des traitements pré-cancéreux. Enfin, la prévention tertiaire agit sur les risques de complications et les risques de récives. (66)

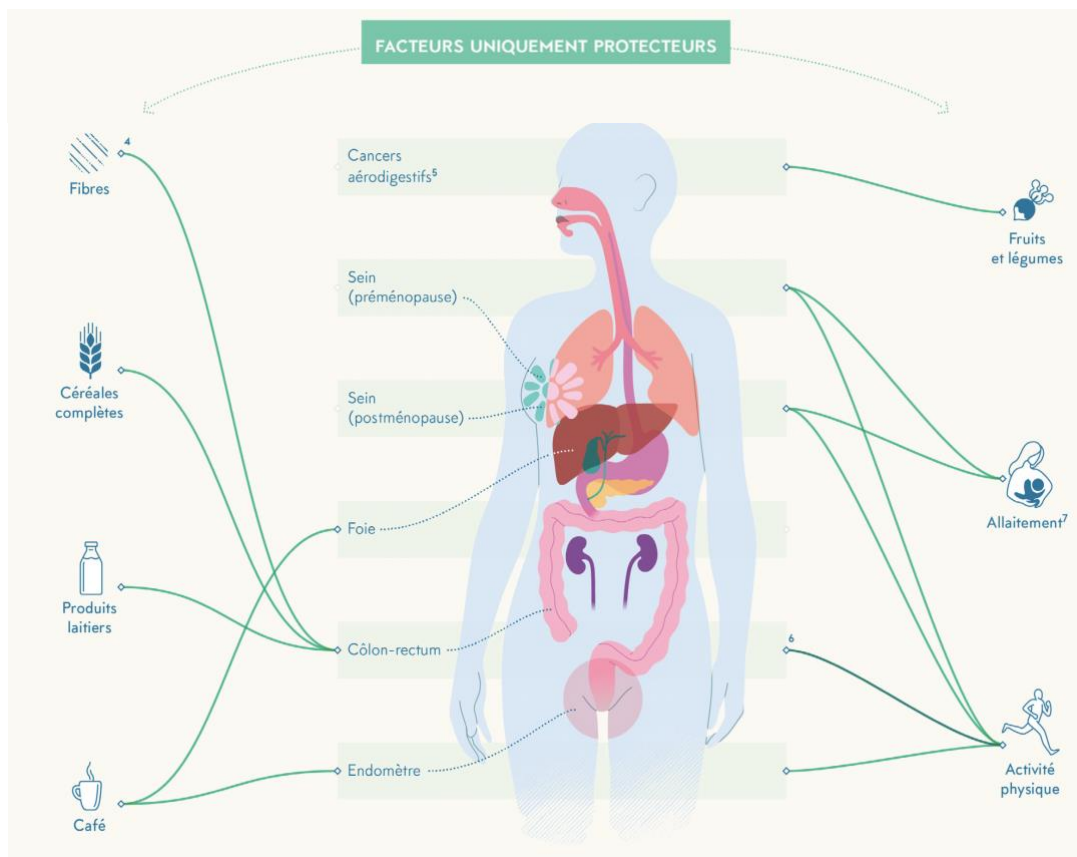
Afin de lutter contre le tabagisme, plusieurs actions ont été mises en place. Par exemple, nous pouvons citer l'augmentation des prix, l'interdiction de la publicité, l'interdiction de fumer dans les lieux publics clos, ...

En 2014, de nouvelles professions ont été autorisées à prescrire des dérivés nicotiques, un forfait d'aide au sevrage tabagique a été créer pour tous les assurés, à hauteur de 150€ / an / personne.

Enfin, en novembre 2016, l'opération "mois sans tabac" fut lancé. L'objectif, inciter tous les fumeurs à arrêter de fumer ensemble pendant 1 mois entier (des études ont mis en évidence que ne pas fumer pendant 1 mois multiplie par 5 les chances d'arrêter de fumer définitivement). (61)

Pour limiter le risque lié à l'alcool, des actions ont été menées afin d'encadrer sa publicité. Un outil en ligne a été créé afin de pouvoir mesurer sa consommation hebdomadaire d'alcool. Son but, réaliser un bilan personnalisé et anonyme qui permet au consommateur de voir s'il suit ou non les recommandations en termes de consommation d'alcool (pas plus de 10 verres pas semaine). Pour bénéficier d'une aide afin de limiter sa consommation, il est toujours possible de consulter son médecin, ou de se connecter sur Alcool Info Service. (62)

Concernant le facteur nutritionnel, il est conseillé de réduire la consommation de boissons alcoolisées, de favoriser une alimentation saine et équilibrée et de promouvoir la pratique d'une activité physique régulière.



**Figure 14 : Illustration des facteurs protecteurs**

Il est donc recommandé de : consommer 5 fruits et légumes par jour, de consommer au moins 2 fois par semaine des légumes secs, de manger au moins 1 fois par jour des produits céréalier complet, de privilégier la consommation de viande blanche type volaille et d’alterner avec des poissons, ou des œufs. Enfin, il faudrait idéalement pratiquer une activité physique dynamique 30 minutes tous les jours. (63)

Pour prévenir l’apparition de cancer du col de l’utérus, un plan de prévention a été mis en place. Il passe par la vaccination contre le HPV. A ce jour, 12 souches de HPV sont responsables des cancers. 80% des femmes et des hommes rencontreront ce virus au cours de leur vie, et il est bien souvent asymptomatique. Généralement, notre organisme arrive à éliminer ce virus, mais dans certains cas, il provoque des lésions précancéreuses, qui pourront évoluer, des années plus tard en cancer.

Il est conseillé pour les filles et les garçons de se faire vacciner contre le HPV dès l’âge de 11 ans, et cela, jusqu’à l’âge de 14 ans. La vaccination peut également être proposée en rattrapage jusqu’à l’âge de 19 ans. Actuellement, le vaccin disponible du nom de Gardasil® 9 protège contre 9 souches de HPV, provoquant 90% des cancers du col de l’utérus. (67)



Près de 10 500 cas de cancer du foie sont diagnostiqués en France chaque année. Parmi ces cancers, nous pouvons estimer que 77% ont pour origine des causes qui sont évitables. L'alcool reste le premier facteur de risque du cancer du foie. Néanmoins, il peut aussi avoir pour cause : l'obésité, le diabète de type 2, et les hépatites B, C et D.

Afin de prévenir son apparition, il est possible de se vacciner contre l'hépatite B, ce qui protège également de l'hépatite D. En effet, l'hépatite D ne peut être contractée qu'après avoir été infecté par l'hépatite B. Depuis janvier 2018, la vaccination contre l'hépatite B est obligatoire pour tous les nourrissons dès l'âge de 2 mois. (58)

## 2.4 Dépistage

Le dépistage des cancers fait partie de la prévention secondaire. Le but du dépistage est de repérer le plus tôt possible l'apparition d'un cancer afin de mettre tout en œuvre pour le traiter alors qu'il n'est encore qu'à un stade précoce.

Des dépistages dits "organisés" sont prévus par les autorités pour certains types de cancers. Ces dépistages font partie d'un protocole de Santé public, et sont réalisés sur des populations bien définies. Ils peuvent être complétés par des dépistages "individuels" pour les personnes ayant des antécédents, ou des facteurs de risques spécifiques. Ils sont adaptés à chaque individu. (66)

Actuellement, il existe trois programmes de dépistage. Le premier mis en place concerne le dépistage du cancer de sein, instauré en 2004, il invite l'ensemble des femmes de 50 à 74 ans sans facteurs de risque à réaliser une mammographie tous les deux ans. La mortalité imputable au cancer du sein a diminué de 1,6% entre 2010 et 2018, 20% de cette diminution est directement liée à la mise en place de ce dépistage.

En deuxième, nous pouvons citer le dépistage des cancers colorectaux. Il s'agit d'un plan s'adressant à l'ensemble de la population (hommes et femmes) de 50 à 74 ans. Il propose de réaliser une recherche de sang occulte dans les selles. En cas de positivité, une coloscopie est réalisée.

Le dernier programme est celui de dépistage du cancer du col de l'utérus. Il concerne toutes les femmes, âgées de 25 à 65 ans. Ce programme a été lancé en 2018, et bien qu'une partie de la population soit vaccinée contre l'HPV, il reste néanmoins indispensable.

En effet, ce dépistage repose sur une analyse cytologique ou test HPV après la réalisation d'un frotti cervico-utérin (FCU). Il est à réaliser tous les 3 ans, dès lors que la patiente aura obtenu deux FCU normaux à 1 an d'intervalle.

Il reste important de rappeler qu'un dépistage n'est pas à confondre avec un diagnostic. En effet, dépister ne permet pas de poser un diagnostic de certitude. Pour cela, il sera nécessaire d'effectuer des prélèvements afin de pouvoir analyser les cellules ainsi que les tissus collectés à l'aide d'examen anatomo-cyto-pathologiques. (58)

## 2.5 De la cellule cancéreuse à la tumeur

### 2.5.1 Cancérogénèse

La cancérogénèse désigne l'ensemble des processus par lesquels une cellule dite saine ou encore normale, va se transformer en une cellule cancéreuse. Il s'agit d'un processus nécessitant plusieurs étapes :

- Tout d'abord, il faut qu'une phase d'initiation soit réalisée. Il s'agit d'une étape qui est rapide, irréversible. Elle est généralement induite par un facteur carcinogène. Cette lésion de l'ADN (Acide Désoxyribonucléique) (mutation) sera transmise aux cellules filles. Elle se caractérise par une altération de l'information génétique, face à laquelle les systèmes de réparations de l'ADN sont inefficaces.

Elle est favorisée par une activation des oncogènes, il s'agit d'un dérèglement causant une prolifération cellulaire (gène RAS), ainsi que par une inactivation des systèmes suppresseurs de tumeurs (gène p53).

Il est important de rappeler qu'une cellule initiée n'est pas une cellule tumorale pour autant, car c'est une cellule qui est morphologiquement identique à une cellule non initiée et qui ne possède pas d'autonomie de croissance. Elles peuvent cependant être comparées à des cellules pré-tumorales.

- Ensuite, nous avons l'étape de promotion. Il s'agit d'une prolifération des cellules initiées. C'est un processus long et qui peut être réversible. C'est cette étape qui va aboutir à la formation de la tumeur. De nombreux facteurs sont impliqués durant l'étape de promotion : la nutrition, la consommation d'alcool, les traumatismes à répétition, ou encore les promoteurs physiques tels que l'amiante en sont des exemples.

Ces 2 étapes sont indispensables à la création de cellules tumorales. Elles doivent être synchronisées, bien qu'un temps de latence puisse exister entre les deux phénomènes.

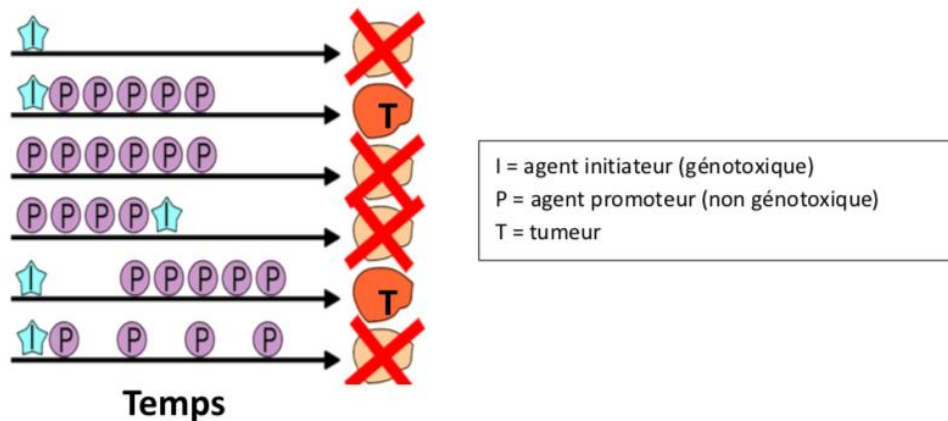


Figure 15 : Illustration des étapes d'initiation et de promotion

- Enfin, nous retrouvons l'étape de progression. Il s'agit de la dernière étape de la cancérogénèse. C'est une étape qui est, elle aussi irréversible. Elle se définit par l'apparition du phénotype "malin", c'est-à-dire de sa capacité à envahir les tissus et à métastaser. La cellule sera dès lors capable de proliférer, de résister à l'apoptose, et développera son caractère "immortel". (68)

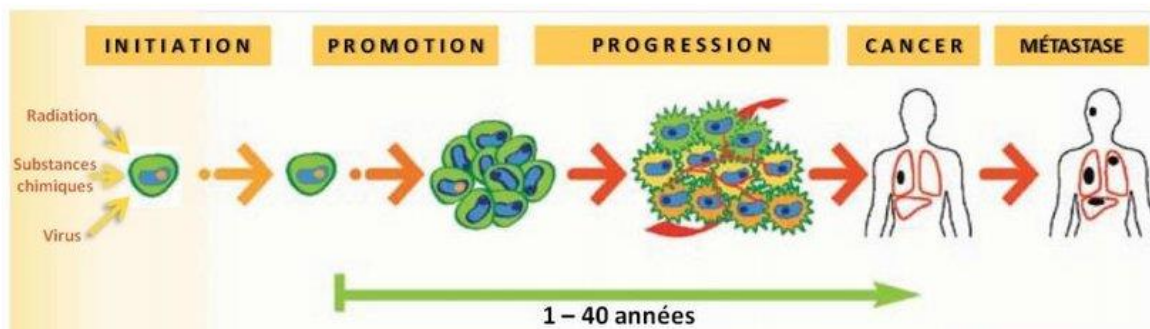


Figure 16 : Illustration des étapes de la cancérogénèse

## 2.5.2 Caractéristiques de la cellule cancéreuse

Les cellules cancéreuses vont acquérir progressivement différentes caractéristiques, leur permettant d'échapper aux systèmes de régulation de la croissance cellulaire, et de se multiplier de manière anarchique.

Elles vont commencer par réaliser une sur-prolifération induite. Pour cela, elles vont venir produire localement des stimuli qui seront nécessaire à leur multiplication (par exemple, en produisant des facteurs de croissance), il s'agit d'une "auto-suffisante". Si l'émission de stimuli n'est pas possible, les cellules vont alors activer elles même les systèmes permettant cette prolifération.

Cette action est réalisable grâce à la mutation de proto-oncogènes. Ce sont des gènes normalement présents dans l'organisme, mais qui sont inactivés. Ils vont coder pour des protéines impliquées dans la prolifération ainsi que dans la survie cellulaire. Leurs activations les rendent oncogéniques, ils sont donc ensuite appelés oncogènes. Ils vont favoriser la cancérisation, mais ils ne sont pas directement responsables de celle-ci. (58)

Les cellules peuvent également acquérir un système de résistance aux inhibiteurs de croissance. En effet, lorsque que l'organisme repère une multiplication anormale des cellules, celui-ci va venir réguler leur cycle cellulaire. Cependant, certaines cellules cancéreuses peuvent être insensibles à ce système, et donc continuer de se multiplier.

Cette action est provoquée par une inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs, aussi appelés "anti oncogène". La perte ou l'inhibition de l'expression de ces gènes conduit à l'expression d'un phénotype cancéreux. (70)

Une cellule cancéreuse peut posséder un système de sur-prolifération, ainsi qu'un système de résistance aux inhibiteurs de croissance. Mais elle peut aussi ne présenter qu'un seul de ces mécanismes (peu importe lequel). Néanmoins, lorsqu'une cellule exprime les deux, cela aura un impact plus négatif sur le pronostic du patient.

Un système de répllication illimité va venir se mettre en place. Nous pouvons parler "d'immortalisation " de la cellule. Les cellules saines possèdent normalement des moyens de régulation, permettant de s'assurer qu'elles ne deviennent pas trop nombreuses.

Pour les cellules pathogènes, cette régulation ne s'effectue plus. Par exemple, lorsque la densité cellulaire devient trop importante, une cellule saine arrête de se multiplier. Chez les cellules tumorales, nous pouvons remarquer une perte de cette inhibition de contact, cela signifie qu'elle continuera de se diviser indéfiniment, peu importe le nombre de cellules autour.

De plus, leurs temps de multiplication peuvent être très courts, cela permet à la pathologie de se développer très rapidement. Néanmoins, ce temps peut varier selon le type cancéreux. Lorsque ce temps de réplication est au contraire très court, cela rend la maladie beaucoup plus difficile à traiter.

Par la suite, un système d'échappement à l'apoptose se développe. L'apoptose est un système de mort cellulaire dit "programmé". Elle se différencie de la nécrose, car elle est déclenchée par l'organisme, à l'aide d'une cascade de signalisation. Il s'agit d'un processus qui est normalement bénéfique à l'organisme, il ne provoque pas de réaction inflammatoire.

A contrario, la nécrose est provoquée par des facteurs externes, tels que des traumatismes, des pathologies infectieuses, ... Ce phénomène provoque le gonflement de la cellule, et cela, jusqu'à ce que cette dernière éclate : répandant ainsi l'ensemble de son contenu, ce qui entraînera une réaction inflammatoire. (71)

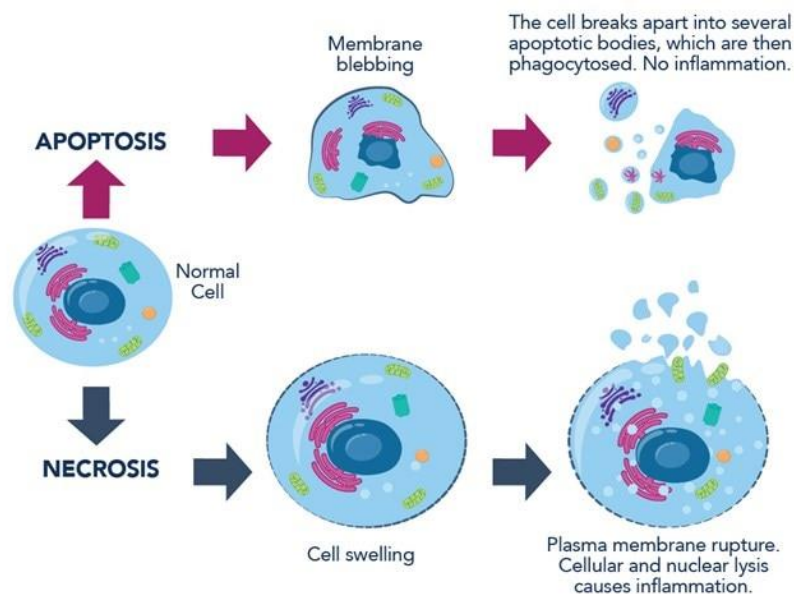


Figure 17 : Illustration de l'apoptose et de la nécrose

(71)

Les cellules cancéreuses vont être à l'origine d'une "néoangiogénèse". Cela se traduit par la fabrication d'un nouveau système de vascularisation. Celui-ci sera fabriqué par des cellules saines qui sont contrôlées par des facteurs de croissance pro-oncogènes tels que le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), le PDGF (Platelet Derived Growth Factor) ou bien l'IGF (Insuline-like Growth Factor). L'objectif de cette néoangiogénèse est de venir fournir de l'oxygène ainsi que des nutriments à la tumeur. (72)

Néanmoins, il s'agit d'un système qui est inefficace, car il est hétérogène. Il possède de nombreuses anastomoses (communication entre les vaisseaux), des terminaisons aveugles, il n'est pas hiérarchisé et il est relativement fragile. Il peut être utilisé afin de transporter et de diffuser des substances anti-cancéreuses directement dans la tumeur.

Elles vont aussi acquérir un système d'invasion et de métastases. Par "invasion", nous entendons la capacité qu'a la cellule à dégrader son environnement, et à être indépendante de son attachement. Normalement, une cellule saine adhère à la membrane basale, et si elle se décolle, elle ne peut pas survivre (sauf pour les éléments circulants). Les cellules néoplasiques sont, elles, capable de survivre et de se déplacer afin de se multiplier dans d'autres tissus. Leurs migrations peuvent être sanguines ou bien lymphatiques. C'est cette capacité à venir envahir d'autres tissus (que nous appelons métastases) qui rend la pathologie si grave. (58)

Le métabolisme énergétique des cellules tumorales va être perturbé. Nous pouvons observer chez ces cellules une transition progressive du métabolisme oxydatif vers un métabolisme glycolytique.

Ce métabolisme a été décrit en 1930 par Otto Warburg, duquel il tient son nom "d'effet Warburg". Les cellules cancéreuses vont produire de l'énergie grâce au glucose. Elles vont réaliser une glycolyse, puis une fermentation de l'acide lactique dans le cytosol. Il s'agit d'une réaction aérobie (qui consomme de l'oxygène). La cellule va donc fabriquer du lactate en grande quantité, ce dernier va sortir de la cellule et ainsi acidifier le milieu. (73)

La cellule tumorale possède une grande affinité pour le glucose, ce qui lui permet de se développer très rapidement. Le métabolisme glycolytique sera d'autant plus important lorsque la tumeur est agressive.

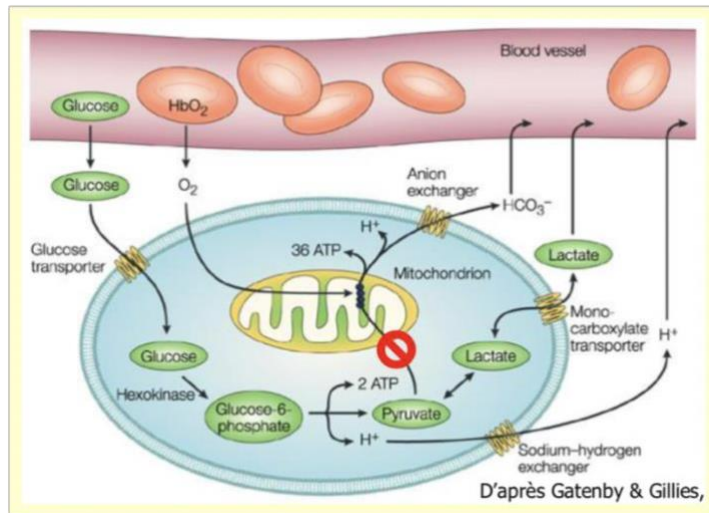


Figure 18 : Illustration de l'effet Warbur

De plus, un système de "symbiose" se développe entre les cellules cancéreuses. En effet, autour des vaisseaux, nous pouvons remarquer qu'un gradient de concentration se développe. Le gradient en oxygène sera plus faible que celui en glucose. Les cellules les plus éloignées des vaisseaux vont utiliser du glucose afin de réaliser leur métabolisme. Elles vont ainsi libérer du lactate dans l'espace extracellulaire. Ce lactate sera utilisé par les cellules les plus proches des vaisseaux. Elles l'utilisent afin de réaliser un métabolisme oxydatif pour produire de l'énergie et laisseront ainsi le glucose aux cellules les plus éloignées.

Elles possèdent également un système leur permettant d'échapper à la destruction par les cellules immunitaires. Pour cela, elles vont venir bloquer l'action du système immunitaire et en particulier l'action des NK (Natural Killer), ce sont des cellules de l'immunité innée. Elles ont une capacité de lyse naturelle et sont capables de tuer des cellules infectées ou des cellules cancéreuses, elles régulent également la réponse immunitaire. (74)

Elles vont induire une inflammation locale en libérant des médiateurs dans l'espace extracellulaire. Cette inflammation va permettre aux cellules tumorales de favoriser leurs survies, de se multiplier, ...

Enfin, les cellules cancéreuses vont acquérir une grande instabilité génétique. C'est un élément déterminant dans l'évolution de la tumeur. Cela va permettre aux cellules de s'adapter à leurs environnements ainsi qu'aux différents traitements qui pourront être instaurés. C'est l'une des raisons qui explique la difficulté de traiter ces pathologies.

Ce taux de mutation peut s'expliquer par l'environnement dans lequel elles se développent. Celui-ci est très stressant, avec peu d'oxygène. Nous pouvons donc assister à une augmentation de la présence de ROS (espèces réactives à l'oxygène). Les ROS sont en partie responsables de la détérioration du matériel génétique et donc, des mutations des cellules.

De nombreuses altérations structurales sont induites par cette instabilité génétique. Le cytosquelette des cellules va évoluer, et les cellules vont être de moins en moins différenciées : elles vont devenir de plus en plus rondes. Plus la cellule deviendra ronde, plus le diagnostic sera mauvais. Nous pouvons aussi observer une perte de polarité des cellules, causée par la modification du cytosquelette. Elles ne présenteront donc plus de pôle basal ni de pôle apical.

Toutes les propriétés que nous venons de citer ne sont pas obligatoirement présentes chez la cellule tumorale. Néanmoins, un certain nombre doit être représenté afin qu'il y ait l'installation d'une tumeur.

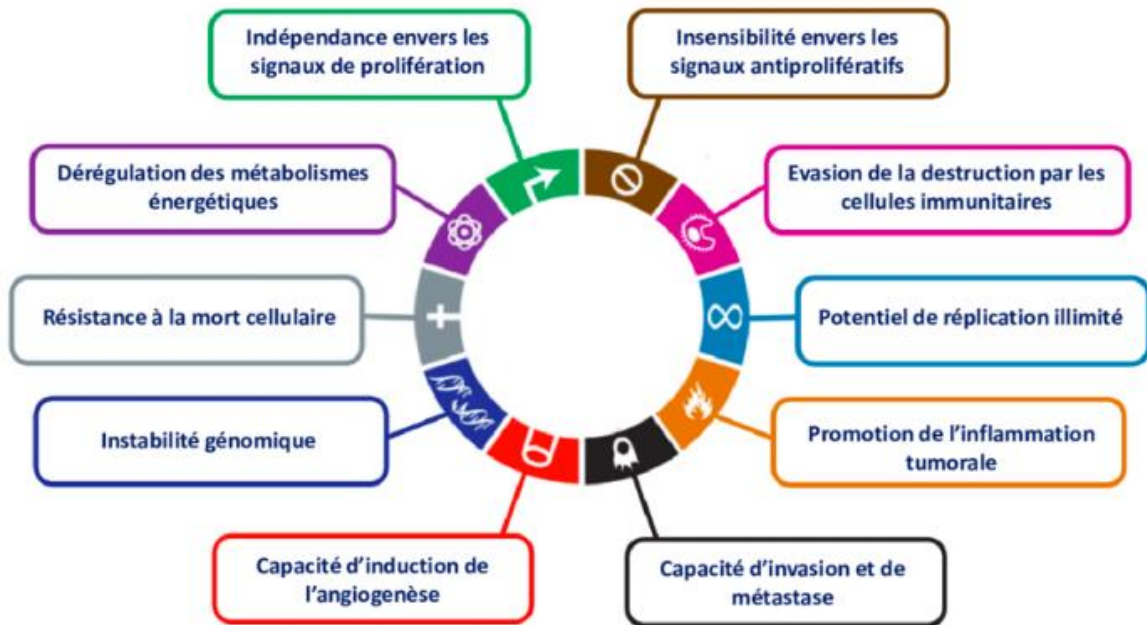


Figure 19 : Illustration des caractéristiques de la cellule cancéreuse

(75)



### 2.5.3 Le développement des métastases

Comme nous avons pu le constater précédemment, les cellules cancéreuses formant une tumeur dite "primaire" ont la possibilité d'aller coloniser d'autres organes et ainsi former ce que nous appelons des "métastases".

La formation des métastases est un processus comportant plusieurs étapes :

1. Les cellules vont venir se diviser au niveau épithélial, jusqu'à former notre tumeur primaire.
2. Elles vont par la suite envahir le tissu et former un nouveau système de vascularisation (néoangiogénèse).
3. Certaines cellules vont alors se détacher et migrer dans la circulation sanguine ou lymphatique. Dans la circulation sanguine, elles peuvent se fixer aux plaquettes et ainsi se disséminer dans le corps.
4. Elles vont ensuite adhérer à la paroi capillaire interne, et sortir des vaisseaux.
5. Elles vont ainsi pouvoir venir s'installer dans d'autres organes, loin de leur site d'origine. C'est ce phénomène que nous appelons métastases. Ce sont en réalité des tumeurs "secondaires". (58)

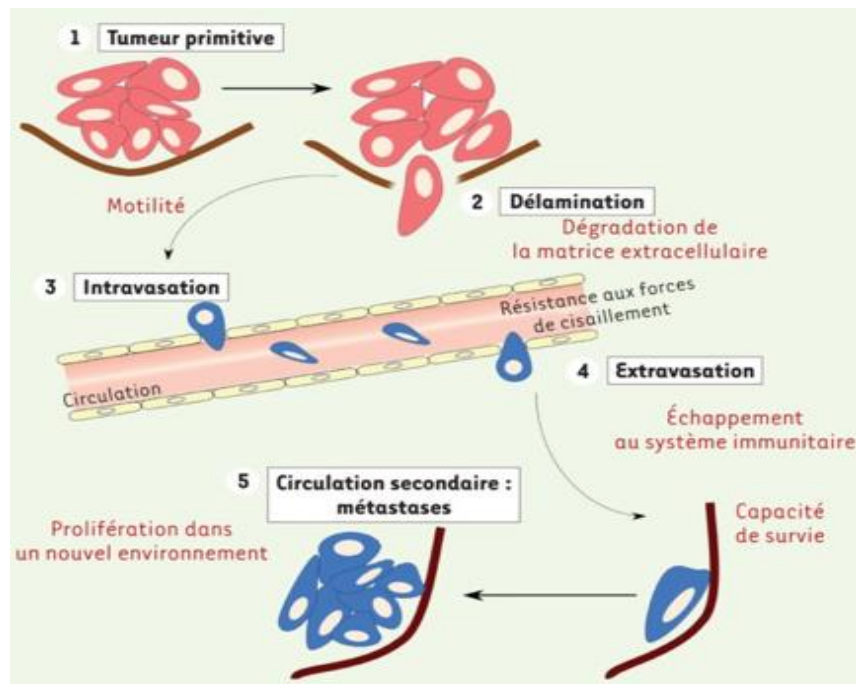


Figure 20 : Illustration de la création de métastase

## La formation des métastases est régulée par plusieurs systèmes :

Tout d'abord, nous avons le rôle du flux vasculaire (ou lymphatique). Certains cancers auront plus de chance de pouvoir métastaser à cause de leurs environnements. Par exemple, lorsqu'un patient développe un cancer du sein, la présence de ganglions lymphatiques augmente la possibilité de colonisation du ganglion sentinelle. Lorsque les cellules cancéreuses sont présentes dans ce dernier, elles peuvent ainsi plus facilement atteindre les veines sous-clavières, puis le cœur et ainsi former des métastases pulmonaires dans un premier temps, puis osseuses dans un second temps.

Le micro-environnement aura également un rôle important dans le développement des métastases. Nous pouvons parler de l'hypothèse du "seed and oil" : pour que les métastases puissent s'installer dans d'autres organes, ou tissus, il faut que le terrain soit adéquat. Cela signifie qu'il doit y avoir une adéquation entre le micro-environnement et le phénotype de la cellule tumorale, afin que les cellules puissent "s'activer" et donc se multiplier dans le nouveau site.

Enfin, il doit y avoir une interaction entre le stroma (tissu non-tumoral présent chez les cancers invasifs) et les cellules tumorales.

## 2.6 Les différents types de prise en charge

### 2.6.1 La chirurgie

Il s'agit de l'un des traitements majeurs pour les tumeurs solides. Lorsque la chirurgie n'est pas possible, cela peut être considéré comme étant un facteur de mauvais pronostic. (76)

La chirurgie peut être préventive, l'objectif est de retirer un organe apparemment sain, mais qui a de très forte de chance de développer un cancer (ce risque peut être évalué en identifiant une mutation génétique par exemple).

Elle peut également être réalisée lorsque des lésions précancéreuses sont observées et dans ces cas précis, la guérison est souvent de 100%. Il existe aussi des alternatives à la chirurgie préventive, telles que le laser ou encore l'hyper-fréquence.

Elle peut aussi être réalisée à des fins de diagnostic. Le but est d'affirmer la malignité de la tumeur, ainsi que son type histologique. Le chirurgien fera un prélèvement à des endroits qui ne sont pas accessibles par le radiologue. C'est par exemple de cas pour les biopsies du col utérin sous colposcopie. Elle aide également à réaliser des bilans d'extension. En effet, c'est une méthode permettant de savoir s'il y a une atteinte ganglionnaire. Les résultats seront déterminants pour le choix des traitements.

Comme nous l'avons expliqué, la chirurgie est aussi très utilisée comme traitement contre différentes tumeurs solides. L'objectif en utilisant ce traitement est de limiter les risques de récurrences. Nous pouvons parler d'exérèse anatomique. Lorsque cette exérèse est réalisée, le chirurgien va ensuite venir mesurer les marges de l'exérèse. Ces marges représentent la distance entre la dernière cellule cancéreuse et le trait de coupe chirurgical.

Un curage ganglionnaire peut aussi être réalisé, cela se traduit par l'ablation des ganglions lymphatiques. Il peut être de "nécessité" lorsqu'ils sont atteints, de "principe" lorsqu'il existe un risque d'atteinte. (77)

Une chirurgie peut être effectuée après un autre traitement, afin de retirer les masses résiduelles, ou encore en "rattrapage" après un échec thérapeutique. Une chirurgie peut aussi être indiquée afin de retirer des métastases. Dans ces cas précis, elle est souvent encadrée par un autre traitement dont le but est de réduire le volume des métastases, mais elle ne peut être que palliative. Elle peut être prescrite en cas de rechute, bien que ce soit une indication qui est peu fréquente.

La chirurgie peut servir dans des cas de "réhabilitation". C'est ce que nous pouvons appeler des chirurgies dites "reconstructives". Elles font suite à une première ablation. Elles peuvent être réalisées immédiatement, ou plus tard dans le temps. L'un des meilleurs exemples reste les reconstructions mammaires après un cancer du sein.

Enfin, elles peuvent être utilisées comme traitement palliatif. Elles ont pour but de soulager et d'améliorer la qualité de vie du patient. L'effet sera immédiat et durable. (58)

## 2.6.2 La radiothérapie

La radiothérapie est une technique consistant à utiliser des rayonnements (ou radiations) afin de détruire les cellules cancéreuses en bloquant leurs capacités de multiplication. Il s'agit d'un traitement locorégional. Cette technique permet de cibler les cellules cancéreuses en épargnant les cellules saines ainsi que les organes et tissus avoisinants. Il s'agit d'une thérapie qui est très répandue ; de nos jours, près de la moitié des patients atteints de cancer ont de la radiothérapie durant de leurs parcours de soin. (78)

### Les radiations ionisantes fonctionnent en 4 temps :

1. Une phase physique : elle correspond aux événements physiques initiaux déclenchés par l'interaction entre les rayonnements et les molécules cellulaires. Il s'agit d'une étape très rapide, qui se caractérise par des interactions photons-matière, ainsi que des interaction électrons-matière.
2. Une phase chimique : il s'agit des réactions chimiques consécutives aux réarrangements cellulaires induit par la première phase. Elle se traduit par des lésions de l'ADN qui peuvent être directes ou indirectes. Des lésions double brin sont observées, il s'agit des lésions les plus difficile à réparer pour la cellule et elles sont principalement responsable de l'effet cellulaire létal.
3. Une phase cellulaire : elle intervient dans les heures suivant la radiothérapie. Les lésions cellulaires sont causées par les lésions de l'ADN. La sévérité de ces lésions dépendra des capacités de réparation de l'ADN lésé. Chez une cellule saine, un système de réparation permettra de reconstituer l'ADN, alors qu'une cellule cancéreuse ne sera pas en mesure de la réparer, ce qui entraînera sa mort. Elle pourra être immédiate, différée, ou elle pourra être induite par apoptose.
4. Une phase tissulaire : c'est la conséquence des lésions cellulaires au niveau des tissus. Elle peut débuter quelques jours après les radiations et peut perdurer pendant plusieurs années.

Plusieurs facteurs peuvent influencer les effets des radiations. En effet, la sensibilité des cellules à la radiothérapie intrinsèque (capacité ou non d'une cellule à réparer les lésions) peut les rendre sensibles ou résistantes à ce type de thérapie.

Le cycle cellulaire joue également un rôle dans la sensibilité à la radiothérapie, elle est maximale en phase G et M et minimale en phase S. La présence d'oxygène a des répercussions sur les effets de la radiothérapie, c'est un élément indispensable à l'action biologique des radiations.

Les derniers facteurs sont le temps ainsi que l'effet dose, en augmentant les doses, nous allons améliorer les réponses au traitement, mais cela aura des conséquences sur les tissus sains environnants. (58)

Il existe 3 différents types de radiothérapies :

- La radiothérapie externe : c'est la forme la plus utilisée. Elle fait appel à des rayonnements électromagnétiques (rayons X ou  $\gamma$ ) ou bien à des particules accélérées telles que des électrons. La source d'énergie se trouve à distance de la tumeur à traiter. Les radiations vont traverser l'air ainsi que les tissus sains et venir détruire les cellules cancéreuses.
- La curiethérapie (ou radiothérapie interne) : elle va utiliser des sources radioactives qui seront implantées directement dans le patient, au sein de la tumeur ou à proximité des tissus à irradier. L'intérêt de cette thérapie est de délivrer en un court laps de temps (irradiation continue) une dose très importante de radiation dans un petit volume.
- La radiothérapie interne vectorisée : il s'agit de la technique la plus récente. Elle utilise un anticorps monoclonal comme vecteur afin de délivrer directement l'agent radioactif à la cellule tumorale. Cette technique permet de ne pas endommager les tissus sains qui sont à proximité de la tumeur.

### 2.6.3 La chimiothérapie

La chimiothérapie a pour but de tuer des cellules immortelles, capables de se reproduire indéfiniment. Les médicaments utilisés devront donc avoir une action anti-tumorale, leur permettant d'arrêter de cycle cellulaire de ces cellules (effet cytostatique) ou bien d'induire la mort des cellules (effet cytotoxique).

Il existe plusieurs types de réponses possibles lors de l'utilisation de chimiothérapie. Il peut y avoir une réponse rapide et complète (c'est souvent le cas des cancers hématologiques tels que les leucémies ou les lymphomes). Les cellules peuvent être très sensibles au début du traitement, puis acquérir progressivement une résistance, ce qui peut se traduire par des récurrences. Enfin, les tumeurs peuvent être peu sensibles à la chimiothérapie dès le départ. C'est d'ailleurs le cas pour une grande majorité des cancers. Nous pouvons observer des réponses, mais elles sont incomplètes.

Les chimiothérapies peuvent être utilisées pour leurs intérêts curatifs, c'est une étape majeure dans le traitement de la pathologie. Pouvant conduire à la rémission totale du patient. Elles sont également indiquées en compléments, nous pouvons parler de chimiothérapie adjuvante quand celle-ci a lieu après une chirurgie, afin d'améliorer la survie des patients ou bien néo-adjuvante lorsqu'elle est réalisée en amont de la chirurgie, afin de pouvoir réduire la taille de la tumeur. Enfin, elle peut être utilisée en soin palliatif, afin d'aider à soulager le patient et pour améliorer sa qualité de vie, mais elle ne permettra pas une rémission. Les chimiothérapies peuvent être associées à des chirurgies, mais également à des radiothérapies : cela dépendra des plans de prise en charge établis.

#### Les différentes familles de chimiothérapies : (58)

- Les agents alkylants et sels de platine : ils ont pour cible principale la molécule d'ADN, mais il peut aussi s'agir de protéine. Les agents alkylants ne sont efficaces que chez les cellules engagées dans le cycle cellulaire. Les sels de platine font partie des traitements les plus utilisés en oncologie, en effet, ils possèdent une large gamme d'indication.
- Les inhibiteurs des topo-isomérases I et II : les topo-isomérases sont des enzymes qui assurent la création ou le retrait des supertours de l'ADN.

- Les poisons du fuseau : ce sont des médicaments qui vont venir agir sur les microtubules (filaments du cytosquelette impliqués dans la mitose ou dans le transport intracellulaire). Nous pouvons distinguer 2 catégories différentes : les inhibiteurs de la polymérisation des microtubules et les inhibiteurs de la dépolymérisation.
- Les antimétabolites : ce sont des analogues structuraux des bases nucléiques. Ils vont être incorporés dans l'ADN et venir agir comme inhibiteurs compétitifs. Cela provoquera l'arrêt de la synthèse d'acides nucléiques.

#### 2.6.4 Les thérapies ciblées

Les thérapies ciblées peuvent agir sur les facteurs de croissance, sur des récepteurs ayant une action en extra et intracellulaire ou directement sur des éléments à l'intérieur de la cellule. Elles vont venir bloquer la croissance de la tumeur, en interférant avec les mécanismes permettant au cancer de se propager, ou en interférant avec des anomalies typiques des cancers (mutations). (58)

#### Il existe différents types de thérapies ciblées :

- Les Anticorps monoclonaux (AcMo) : ils se distinguent par leurs appellations, en effet, ils se terminent tous pas "mab". Ils vont venir se fixer sur un récepteur ciblé et ainsi empêcher la fixation de son réel ligand, ou alors sur le ligand afin d'empêcher sa fixation sur le récepteur. Ou encore, en amont sur le récepteur afin de l'empêcher de s'activer, même s'il est en contact avec son ligand.
- Les inhibiteurs pharmacologiques : ce sont des petites molécules qui vont agir à l'intérieur de la cellule. Ils se terminent par le suffixe " inib". Ils sont administrés par voie orale et leurs tolérances sont supérieures à celles des chimiothérapies. Ils peuvent bloquer les cascades de signalisations qui conduisent le signal au noyau cellulaire, ou bien, ils peuvent avoir une action cytoplasmique.

### 2.6.5 Les hormonothérapies

Certains cancers, tels que le cancer du sein, de l'endomètre ou encore de la prostate possèdent des cellules qui sont sensibles aux hormones. C'est pourquoi, l'utilisation de traitements anti-hormonaux peut représenter une opportunité de traitement.

Techniquement, l'appellation "d'hormonothérapie" est un abus de langage. L'objectif de cette thérapie n'est pas de venir apporter des hormones afin de traiter la pathologie. Au contraire, le but sera d'empêcher cette stimulation hormonale afin d'empêcher le développement du cancer.(79)

Il existe deux grandes méthodes :

- Il est possible de diminuer la production hormonale, au niveau central en utilisant des antagonistes qui vont venir inhiber la sécrétion de LH (Hormone Lutéinisante) hypophysaire (il s'agit d'une action temporaire et réversible). Ou en agissant au niveau périphérique en supprimant de manière irréversible la production des hormones à l'aide d'une chirurgie ou d'une radiothérapie.
- Nous pouvons aussi assister à un blocage des récepteurs hormonaux au niveau de la cellule tumorale. Pour cela, nous devons faire appel à une "anti-hormone". Ces médicaments vont venir induire une compétitivité au niveau du récepteur, et empêcher la fixation de l'hormone.

### 2.6.6 Les immunothérapies

L'immunothérapie va venir agir sur la réponse immunitaire du patient afin de la stimuler, et qu'il puisse reconnaître plus facilement les cellules cancéreuses pour être capable de les éliminer. (80)

Comme nous avons pu le voir précédemment, les cellules tumorales possèdent une capacité leur permettant d'échapper au système immunitaire. Elles ne sont donc pas identifiées comme étant des cellules qui doivent être éliminées (en particulier par les NK).



L'immunothérapie repose majoritairement sur l'utilisation d'AcMo, ou encore sur la vaccination anti-tumorale (comme nous en avons déjà parlé, certains vaccins tels que celui contre le cancer du col de l'utérus, permette de prévenir l'apparition des cancers grâce à l'immunité adaptative).

Certaines cellules cancéreuses vont par exemple exprimer une protéine du nom de PDL1 (Programmed Cell Death protein 1). Cette protéine va venir se lier à un récepteur présent sur les lymphocytes T. Cette liaison va inactiver les lymphocytes, et donc empêcher la réponse immunitaire. En utilisant des AcMo anti-PDL1, nous allons empêcher cette liaison, soit en bloquant le ligand soit en bloquant le récepteur. Nous pourrions alors, observer l'apparition d'une réaction immunitaire.

C'est un type de thérapie encore très récent et très prometteur. L'un des principaux défis attenants à cette méthode reste d'identifier les marqueurs associés à la réponse afin de pouvoir développer des traitements adéquats. L'immunothérapie n'est pas uniquement utilisée contre les cancers. C'est une thérapie qui peut servir à stimuler le système immunitaire face à des agents infectieux, ou à le réguler face à des pathologies auto-immunes. (81)

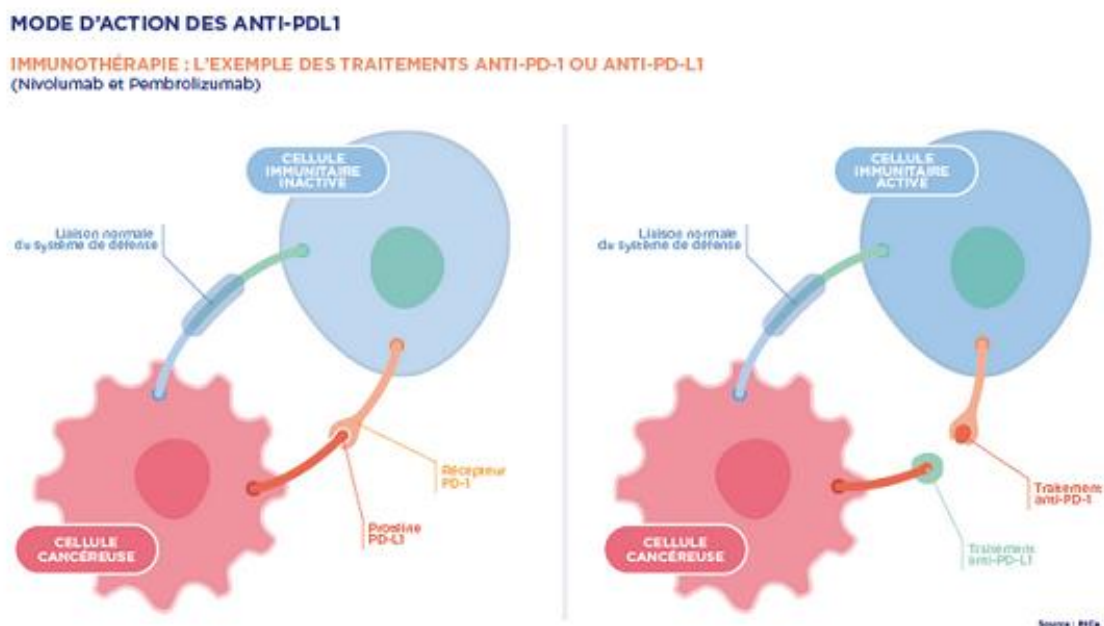


Figure 21 : Illustration d'une immunothérapie (anti-PDL1)

Les principaux effets indésirables induits par ce type de prise en charge sont causés par une sur-stimulation du système immunitaire. Ils apparaissent pour la plupart en phase d'induction de la thérapie.

### 3 L'exemple du *Coriolus Versicolor*

#### 3.1 Généralité

Le *Coriolus Versicolor* ou *Trametes Versicolor* est un champignon de l'espèce des polypores. Aussi connu sous le nom de Kawaratake ou plus communément "Queue de dinde". Il s'agit de l'un des champignons les plus communs. Il peut être retrouvé dans des jardins publics, il pousse au contact du bois mort dans les jardins et dans les forêts d'Asie, d'Amérique du Nord et d'Europe, ce qui le rend très facilement cultivable. (1)

Le *Coriolus* est un champignon ne possédant pas de pied, il se développe donc directement sur son support sous forme concentrique. Son chapeau peut atteindre une vingtaine de centimètres, et il est constitué de lames de couleurs variables allant du blanc au noir en passant par des nuances de verts, de gris et de roux. Il possède des zones délimitées par des rayures concentriques. Les bords des lames sont de couleurs claires. Sa chair est de consistance élastique et caoutchouteuse, très résistante, ce qui ne lui confère aucune saveur culinaire particulière. (11) (44)

En raison de son apparence, il peut difficilement être confondu avec des champignons d'autres espèces ce qui limite les risques d'empoisonnement, si vous souhaitez le récolter. Par ailleurs, même si les champignons de son espèce lui ressemblent, ils ne sont pas toxiques, et des études laissent à penser qu'ils pourraient également présenter des propriétés similaires à celle du *Coriolus*.



Figure 22 : Illustration du *Coriolus Versicolor*

(82)

Ce champignon fait partie de la Pharmacopée traditionnelle dans les pays asiatiques. Il est connu depuis de nombreuses années au Japon pour ses actions digestives et antivirales. Il est utilisé pour réguler le transit intestinal, car il aide à réguler le fonctionnement de la muqueuse intestinale (réduction de la porosité des membranes responsable d'intolérances et des allergies).

Il est fréquemment consommé en Asie sous forme de tisane pour ses propriétés digestives (décoction à partir de lamelles séchées de *Trametes* qui peut être mélangé avec un thé). De récentes études mettent aussi en avant une éventuelle efficacité dans des cas d'ostéoporoses (maladie osseuse caractérisée par une détérioration des tissus osseux), mais également en tant qu'anti-inflammatoire.

Le *Coriolus* possède aussi une action permettant la stimulation du système immunitaire. Ce qui se traduit par une efficacité contre les cellules tumorales malignes ou bénignes ainsi qu'une potentialisation des effets de certains traitements anticancéreux. Découverte dans les années 1960, cette action est actuellement très étudiée, et a même fait l'objet d'une publication de la part du National Cancer Institute aux Etats-Unis. Elle serait principalement due à deux de ses composants moléculaires actuellement connus sous le nom de PSP et PSK.

### 3.2 Sa composition

Le *Coriolus Versicolor* contient de nombreuses molécules telles que le B 1-3 d glucane, du B 1-4d glucane, du B sitostérol, du fungistérol (ester d'acide gras de type stéride), du lanostane, des sesquiterpènes et une lactone. Mais les plus étudiées pour leurs actions immunomodulatrices sont le PSP et le PSK. Ce sont des polysaccharides (glucides complexes constitués d'un grand nombre de sucres simples reliés entre eux par des liaisons glycosidiques) qui sont des glycoprotéines. (1)

L'utilisation du *Trametes Versicolor* dans la pharmacopée chinoise a permis de mettre en évidence ses propriétés, qui sont très intéressantes dans la prise en charge de patients atteints de cancer. Le PSP ainsi que le PSK sont des principes actifs connus sous le nom de "Biologic Response Modifier", et font l'objet de nombreuses recherches depuis les 30 dernières années. Ces études cherchent à comprendre le fonctionnement de ses molécules et ainsi expliquer leurs propriétés immunomodulatrices et anti-cancéreuses chez l'homme et chez les animaux.

Le PSP et le PSK vont favoriser l'apoptose de différentes manières : en diminuant la synthèse de molécules anti-apoptotiques synthétisées par la tumeur. En stimulant la production de molécules pro-apoptotiques, en favorisant l'immunité cellulaire en venant recruter des monocytes, des macrophages, des lymphocytes NK, des cellules T et CD4+. Et en stimulant l'immunité humorale (immunité assurée par la production d'anticorps par les lymphocytes B). (83) (84)

Ils vont également diminuer la réplication cellulaire en inhibant la prolifération des cellules cancéreuses, en augmentant la production de TNF (Tumor NecrosisFactor) gamma (qui a une action anti-proliférative), et en inhibant jusqu'à 76% de l'activité de la télomérase (enzyme permettant la réplication de l'ADN).

De plus, ils possèdent une action qui cible les cellules cancéreuses, ils n'altèrent donc pas les cellules dites "saines" à la différence des chimiothérapies, c'est cette action qui est responsable d'une partie des effets secondaires rencontrés. Elles activent également une protéine qui induit une cytotoxicité envers certaines cellules cancéreuses.

Ils vont réduire l'angiogénèse, en diminuant la densité vasculaire tumorale, et en inhibant l'expression du VGEF qui est un facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

Enfin, ils diminuent les invasions tissulaires ainsi que la formation de métastases car ils réduisent la migration des cellules cancéreuses dans les vaisseaux sanguins ainsi que dans les autres tissus de l'organisme.

Le PSP et le PSK vont venir stimuler l'immunité. Lors de l'instauration d'une chimiothérapie, les patients peuvent souffrir d'immunodépression (celle-ci peut également être provoquée par la tumeur elle-même). L'utilisation du *Coriolus versicolor* va venir renforcer l'activité du système immunitaire.

Dans un premier temps, ils vont stimuler la production de cytokines qui sont des molécules synthétisées par des cellules telles que les lymphocytes ou les macrophages et qui vont jouer un rôle dans la régulation des réponses immunitaires. Ils vont aussi augmenter la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF alpha ou gamma, ainsi que des interleukines amplifiant aussi les réactions inflammatoires permettant un meilleur recrutement des cellules de l'immunité. (83)(85)

Dans un deuxième temps, cela provoquera une stimulation des cellules immunitaires : recrutement de monocytes, de macrophages et de lymphocytes. Cela stimulera alors la production d'immunoglobuline G et M (immunité humorale). (85)(86)

L'utilisation du *Coriolus versicolor* semble avoir un effet positif sur l'espérance de vie. Une revue de la littérature réalisée en 2012 qui comparait les résultats de 13 autres études mettait en évidence une différence significative entre l'espérance de vie d'un patient sous traitement anticancéreux seul, et ceux ayant complété leurs traitements par la prise de *Trametes Versicolor*.

Parmi les patients ayant suivi un traitement complémentaire à base de Queue de dinde, nous pouvons remarquer que leurs taux de survie à 5 ans (méthode permettant d'estimer le pronostic d'une maladie particulière, normalement calculé à partir du diagnostic) étaient en moyenne augmentés de 9% par rapport à ceux n'ayant pas été sous mycothérapie. (87) Des résultats similaires (allongement du temps de survie ainsi que le retardement des délais d'apparition des métastases) ont été observés lors d'études réalisées chez les animaux.

Le PSP aurait aussi des effets sur la qualité de vie. Selon des études menées chez l'homme ainsi que chez le chien, il permettrait le maintien de cette qualité de vie des individus atteints de pathologie cancéreuse.

Chez les humains, il provoquerait une diminution des effets paranéoplasiques (symptômes survenant à des sites distants de la tumeur ou de ses métastases) ainsi que des effets indésirables chimio-induits tel que la fatigue, l'anorexie, les vomissements, ainsi que la perte de poids générale. (88)

Chez les animaux, cette action se traduirait par un maintien de la qualité de vie de l'animal, un maintien de son appétit, et une diminution des douleurs.

De plus, chez l'homme ainsi que chez l'animal : l'utilisation du PSP ne semblerait provoquer aucun effet indésirable.

Enfin, des études réalisées sur l'utilisation du PSP et du PSK en association avec plusieurs molécules de chimiothérapies tel que : la doxorubicine, la carboplatine, le cisplatine, ou encore la cyclophosphamide mettent en avant une potentialisation des effets entre ces différentes molécules. (84)

Le PSP augmenterait leurs activités cytotoxiques (propriétés qu'a une molécule d'être toxique pour les cellules afin de les détruire), il aiderait à limiter la progression de la pathologie ainsi que le risque de récurrences et de métastases. Il participerait à l'amélioration de la qualité de vie en réduisant les risques d'effets indésirables chimio-induits.

Mais surtout, ces recherches démontrent l'absence d'interactions médicamenteuses négatives entre le PSP, le PSK et les molécules citées précédemment. C'est pourquoi, l'usage du *Coriolus Versicolor* pourrait être fortement recommandé en tant qu'adjuvant dans la prise en charge de certains cancers.

### 3.3 Son utilisation en santé humaine à l'international

#### 3.3.1 Son utilisation en tant que médicament traditionnel en Chine

L'histoire de la Pharmacopée chinoise est assez complexe, car elle est composée de plusieurs dynasties. Cependant, l'utilisation des champignons pour leurs bienfaits thérapeutiques a été recensée dans un texte datant du II<sup>ème</sup> siècle avant J.-C.

Dans un traité sur les médicaments intitulé " Shen Nong Ben Cao Jing", datant du I<sup>er</sup> siècle avant J.-C plusieurs champignons furent cités pour leurs effets thérapeutiques. Parmi les différentes espèces citées, nous pouvons retrouver le "Yun Zhi" qui est le nom chinois traditionnel du *Coriolus Versicolor*. (89)

Historiquement, le Yun Zhi était utilisé en Chine pour ses propriétés immunostimulatrices, afin de traiter différentes affections pulmonaires. Ce champignon a ainsi su s'inscrire dans la Pharmacopée traditionnelle de ce pays.

Il est toujours utilisé en Chine ainsi que dans d'autres pays asiatiques tels qu'au Japon depuis de nombreuses années pour son action permettant de réguler le transit, ou encore plus récemment pour ses effets sur les cellules cancéreuses.

### 3.3.2 Son utilisation comme adjuvant anticancéreux en Asie

Depuis plusieurs années, le *Coriolus Versicolor* (PSP et PSK) a su démontrer son efficacité en oncologie humaine et animale. Plusieurs études pré-cliniques réalisées chez l'animal ainsi que des études cliniques faites chez l'homme mettent en avant l'intérêt d'utiliser du PSP et surtout du PSK (aussi connu sous le nom de Krestine) en association avec des thérapies standards (principalement chimiothérapie ou radiothérapie).

Une étude réalisée en 2012 au Japon regroupait 254 individus atteints de cancer de l'estomac. Après une intervention chirurgicale, ces patients ont été divisés en 2 groupes distincts : 138 patients ont reçu une chimiothérapie (groupe témoin) et 115 patients étaient également sous PSK en plus de leur chimiothérapie.

Les résultats de cette étude montrent que le groupe ayant consommé du PSK en traitement adjuvant eut une survie globale (lors des cas de récurrence) significativement supérieure au groupe témoin.

D'autres études contrôlées et randomisées démontrent également que l'utilisation du PSK en traitement adjuvant dans des cas de cancer colorectaux permettrait de réduire de près de 44% le risque de récurrence de la pathologie chez les patients de stade II ou III. Il augmenterait également la survie globale des patients atteints d'une tumeur de stade III. (90)

Finalement, l'intérêt du *Coriolus Versicolor* en tant que traitement adjuvant a été démontré face à des cancers du poumon, du sein, gastriques et colorectaux, car il permet d'améliorer l'espérance de vie des patients ainsi que leurs qualités de vie.

Depuis les années 1970, le *Trametes Versicolor* est officiellement reconnu comme étant une substance aux propriétés anticancéreuse par le ministre de la Santé chinois. Depuis 1977, il est commercialisé en Chine comme traitement adjuvant sous le nom de "Krestin®" en Asie (particulièrement en Chine et au Japon) afin d'être utilisé comme soin de support dans la prise en charge des cancers colorectaux. Ce médicament est encore commercialisé, et il est toujours utilisé. (91)



Figure 23 : Visuel du médicament Krestin® commercialisé en Asie

(53)

### 3.3.3 Son utilisation aux États-Unis

La réglementation concernant la mise en vente de compléments alimentaires n'est pas la même que celle en vigueur en Europe. Aux États-Unis, tous les produits alimentaires (peu importe la forme sous laquelle ils sont commercialisés) doivent être évalués par un organisme du nom de "Food and Drug Administration" (FDA). Il est responsable de l'autorisation de mise sur le marché des compléments alimentaires.

Néanmoins, les compléments alimentaires ne sont pas considérés comme étant des médicaments, mais comme étant des aliments. Ils ne nécessitent donc pas d'évaluation au préalable de la part de la FDA avant leurs mises sur le marché. Cela peut d'ailleurs induire une grande variabilité dans la composition des compléments à base de *Coriolus Versicolor* disponibles sur le marché. En effet, rien ne garantit que les ingrédients présents sur les étiquettes soient bien présents dans les compléments.

Cependant, la FDA n'a pour l'instant pas approuvé l'utilisation de champignons médicinaux comme médicament (adjuvant ou non). Ils ne peuvent donc pas être utilisés afin de traiter des cancers, ou toutes autres pathologies.

N'ayant pas le statut de médicament, la communication concernant les effets du *Trametes* est régulée. Il ne peut pas être indiqué que les produits à base de ce champignon sont des médicaments, et encore moins que leur seule prise suffit à guérir le cancer. En 2020, des sites internet diffusant des allégations trompeuses à ce sujet ont d'ailleurs reçu des lettres de rappel à l'ordre de la part de la FDA.



Néanmoins, en 2012, la FDA a autorisé l'utilisation de la Queue de Dinde dans le cadre d'un essai clinique afin de démontrer son efficacité en tant que traitement adjuvant contre le cancer de la prostate. Il ne s'agit pas du seul essai clinique autorisé par la FDA. En effet, un autre essai associant le Trametes avec un vaccin pour les femmes atteintes de cancer du sein a également été approuvé peu de temps après. (92)

L'engouement par les États-Unis pour la mycothérapie provient de son utilisation et plus particulièrement des résultats obtenus dans les pays asiatiques.

En 2019, Le National Cancer Institute a mis en ligne une publication très détaillée reprenant l'intérêt des mycothérapies en oncologie humaine. Dans ce poste, mis à jour en 2023 avec de nouveaux résultats d'études sur l'utilisation du Coriolus face à des cas de cancer du sein, l'institut insiste sur l'utilisation du Trametes et du Reishi en oncologie. Il répertorie les études les plus probantes sur leurs utilisations et les résultats obtenus. (93)

Le Memorial Sloan Kettering Cancer Center ou MSKCC est un centre de recherche fondamentale sur le cancer fondé en 1945 à New York. Il s'agit d'un centre mondialement reconnu pour ses recherches et pour la prise en charge qu'ils offrent à leurs patients.

Parmi les différentes prises en charge, le MSKCC propose aux personnes atteintes de cancer d'avoir recours à des médecines intégratives. Ces médecines sont conseillées afin d'aider les patients à gérer les symptômes du cancer, en prenant soin de la personne dans son ensemble et non pas uniquement en traitant la maladie de manière médicamenteuse.

Dans les médecines intégratives, le MSKCC répertorie l'utilisation de mycothérapie, comme par exemple la consommation de Coriolus Versicolor. Une page entière est dédiée à son utilisation, avec des conseils pour les patients ainsi que pour les professionnels de santé qui souhaiteraient le prescrire. Il est cependant proposé en tant que complément alimentaire et non pas comme produit adjuvant. Cette page référence également un grand nombre d'études illustrant son efficacité face aux cancers.

### 3.3.4 Son utilisation en Europe

En Europe, l'utilisation des mycothérapies n'est pas très répandue sous forme de compléments alimentaires. Leurs efficacités n'ont pas été suffisamment reconnues pour qu'elles puissent être utilisées en tant que traitement adjuvant lors de la prise en charge de cancer.

Le *Coriolus Versicolor*, en Europe, possède le statut de Novel Food car il n'a pas été consommé de manière significative en Europe en tant que denrée alimentaire avant le 15 mai 1997. Par conséquent, conformément au règlement de l'Union Européenne datant de 2015, il nécessite une autorisation de demande de mise sur le marché avant qu'il ne puisse être dispensé comme denrée alimentaire.

A ce jour, aucun dossier demandant l'autorisation de son utilisation en médecine humaine n'a été déposé auprès de l'EFSA. Cela signifie que sa vente en tant que complément alimentaire en Europe n'est donc pas légale. (94)

Cependant, bien que sa commercialisation ne soit pas autorisée, il est possible de trouver des sites proposant la vente de produits à base de PSP ou de PSK en ligne. Cela signifie que les compléments alimentaires contenant du *Trametes Versicolor* n'ont pas été déposés auprès de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) avant leurs commercialisations en France ou qu'ils le commercialisent malgré un refus de leur part.

Par exemple en Espagne, un complément contenant de la Queue de dinde était vendu par une société de biotechnologie développant des produits médicinaux à base de champignon du nom de Hifas-da-Terra. Cependant, il a récemment été reformulé en supprimant le *Coriolus* de sa formulation à cause de cette interdiction, bien que son indication en oncologie reste toujours présente (mais en utilisant d'autres souches de champignons). (95)



Figure 24 : Visuel des anciens compléments alimentaires commercialisé par Hifas da Terra

### 3.4 Son utilisation dans le secteur vétérinaire en France

Le laboratoire pharmaceutique Sum Lab Vet a commercialisé il y a quelques années un nouveau produit du nom de *Versikor 500*<sup>®</sup>. Il s'agit d'un complément permettant de soutenir la qualité de vie, le poids et l'appétit des animaux atteints de pathologies chroniques affaiblissant leur organisme (dont l'indication principale est le cancer).



Figure 25 : Visuel du produit Versikor 500<sup>®</sup>

Ce produit est une mycothérapie contenant du PSP extrait du *Coriolus Versicolor*. Il est fabriqué en France en conformité avec la réglementation européenne. Sa traçabilité répond donc aux exigences européennes. Il garantit donc la pureté ainsi que la quantité de PSP qu'il contient (500mg par comprimés), à la différence des produits disponibles aux États-Unis.

Le Versikor 500<sup>®</sup> répond à une demande de la part des propriétaires d'animaux souffrant de pathologies cancéreuses en leur offrant une alternative simple à mettre en place. Il est moins coûteux que les thérapies conventionnelles (bien qu'il puisse être pris en tant que thérapie de soutien en plus d'une chimiothérapie, car il ne provoque pas d'interactions médicamenteuses avec les principales molécules utilisées). (96)

### 3.4.1 Sur les chiens atteints d'hémangiosarcomes

Une étude randomisée en double-aveugle fut réalisée en septembre 2012 afin de démontrer l'efficacité de l'utilisation du PSP en monothérapie face à des cas d'hémangiosarcomes chez le chien. Les hémangiosarcomes sont des tumeurs cancéreuses, très agressives qui appartiennent au groupe des sarcomes des tissus mous. Elles se développent à partir de cellules d'origine vasculaire, préférentiellement dans le cœur, la rate ou encore dans le foie. Ce sont des tumeurs qui métastases très rapidement, vers de nombreux sites (ce risque est estimé à 90% au moment du diagnostic pour les formes viscérales).

Elles sont très fréquentes chez certaines races de chiens telles que les Bergers Allemands, les Golden Retrievers ou encore les Labradors. Le traitement préférentiel en première intention reste l'exérèse chirurgicale de la masse primaire. Il est souvent nécessaire de réaliser également une chimiothérapie adjuvante, mais le pronostic reste souvent réservé, avec des médianes de survie attendues de 6 à 7 mois, et passe à 2 à 4 mois en cas de formes métastasées.

Durant cette étude, 15 chiens atteints de cette pathologie et ayant subi une splénectomie (ablation de la rate) au préalable ont reçu des doses de PSP.

Trois groupes ont été formés, chacun des groupes ont reçu des doses de PSP différentes : 25mg/kg/j, 50mg/kg/j et enfin 100mg/kg/j. Les résultats montrent que les chiens ayant reçu la plus forte dose de PSP (100mg/kg/j), ont vu les délais d'apparition ou de développement de métastases être significativement allongés. En effet, leur durée médiane de survie était de 199 jours, alors que cette médiane oscille entre 19 et 86 jours chez les chiens ayant uniquement subi une splénectomie.

L'utilisation du PSP permettrait donc d'allonger le délai d'apparition des métastases ainsi que la médiane de survie. Cela permettrait d'offrir une solution intéressante aux propriétaires lorsque l'accès aux traitements conventionnels n'est pas possible. (97)

### 3.4.2 Sur les autres pathologies cancéreuses chez le chat et le chien

Afin de promouvoir l'efficacité du Versikor 500<sup>®</sup>, le laboratoire Seb Lab Vet réalisa une étude sur l'utilisation du PSP chez des chiens souffrant de tumeurs malignes solides, pour compléter celle publiée en 2012 sur les hémangiosarcomes.

Ils inclurent 22 chiens atteints de diverses pathologies cancéreuses (13 sarcomes, 4 carcinomes mammaires, 3 mélanomes et 2 mastocytomes) confirmées par analyses cytologiques ou histologiques. Ces animaux ne reçurent aucune chirurgie, ni aucun traitement adjuvant autre que le PSP à raison de 100mg/kg/j. L'étude dura 49 jours, et la compliance au traitement fut de 98,3%.

Le but de cette étude était dans un premier temps de mettre en avant les propriétés immunomodulatrices du PSP chez les chiens atteints de tumeurs solides, mais aussi d'évaluer l'impact du traitement sur la qualité de vie de ces animaux, de confirmer la sécurité de l'administration du Versikor 500<sup>®</sup> et enfin d'évaluer la survie globale des chiens.

Les résultats démontrent que l'utilisation du PSP a significativement augmenté les taux de cytokines pro-inflammatoires après 49 jours de traitement par rapport à des chiens n'ayant pas reçu de PSP. Ces résultats sont en faveur d'une action immunomodulatrice.

Concernant la qualité de vie des animaux, cette étude révèle que les chiens semblaient ne pas souffrir de perte d'appétit, et ils étaient moins dérangés par les effets du cancer après 21 jours de traitement. De plus, la prise de PSP ne provoqua aucun effet secondaire.

Actuellement, le laboratoire commercialisant le Versikor 500<sup>®</sup> est le laboratoire pharmaceutique Osalia. En 2023, ils décidèrent de recueillir des informations auprès des vétérinaires utilisant le plus le produit Versikor 500<sup>®</sup>.

En février 2023, ils débutèrent un recensement de cas cliniques afin de pouvoir communiquer activement sur les différentes utilisations possibles du Versikor 500<sup>®</sup> ainsi que sur les résultats obtenus. Entre le mois de février et le mois de juillet, plus de 90 cas furent collectés dans toute la France. Ces cas ont permis de mettre en évidence les différentes indications du Versikor 500<sup>®</sup> chez le chat et chez le chien. Après un tri, plus d'une soixantaine furent conservés, et compilés dans un recueil.

Ce recueil de cas édité par le laboratoire Osalia est à destination des vétérinaires. Il comporte plusieurs chapitres classés par type de tumeur (sarcomes, tumeurs épithéliales, lymphomes, mastocytomes, plasmocytomes et mélanomes malins) et par protocole de prise en charge (chirurgie seule ou accompagnée d'une chimiothérapie adjuvante, chimiothérapie seule, et enfin autres types de prise en charge). Il reprend l'ensemble des 60 cas, qui sont représentés de manière synthétique sous forme de tableaux.

Le but de cet ouvrage est d'aider les vétérinaires dans l'élaboration de leurs stratégies de prise en charge. Il fut rédigé avec l'aide d'un spécialiste européen en oncologie vétérinaire. Il contient également des cas cliniques entièrement rédigés. Ils ont pour but de démontrer l'efficacité du Versikor 500<sup>®</sup> sur l'amélioration de la qualité de vie des animaux. Ils mettent aussi en évidence un allongement de leur durée de survie.

### 3.4.3 Sa possible utilisation chez les NAC

Les NAC désignent les nouveaux animaux de compagnie, c'est-à-dire les animaux que l'Homme peut adopter, mais qui ne sont ni des chats ni des chiens. Ils regroupent plusieurs catégories telles que les rongeurs, les poissons, les oiseaux et bien d'autres.

L'utilisation du Versikor 500<sup>®</sup> est normalement réservée uniquement aux chiens et aux chats. Cependant, une entorse peut être réalisée pour certaines espèces de NAC. En effet, ceux appartenant à la famille des rongeurs, tels que les lapins, les souris ou encore les rats peuvent théoriquement consommer du Versikor 500<sup>®</sup> en cas de besoin.

Cela s'explique simplement, puisque la molécule active de ce complément est le PSP. Or, comme nous l'avons évoqué précédemment, de nombreuses études précliniques ont été réalisées sur l'utilisation de cette substance. Pour cela, des expérimentations ont été effectuées sur des rongeurs, tels que des rats ou encore des souris.

Ce sont donc des preuves de l'efficacité de ce traitement sur ces espèces. Cela explique pourquoi certains vétérinaires spécialisés dans la prise en charge des NAC recommandent l'utilisation du Versikor 500<sup>®</sup> chez les rongeurs bien qu'ils ne fassent pas partie de la cible initiale pour ce traitement. Il faudra néanmoins bien faire attention aux doses à administrer, car elles dépendent du poids de l'animal.

## Conclusion intermédiaire :

Les champignons ont toujours fait partie de notre culture, que ce soit durant l'Antiquité où ils étaient un symbole de richesse et de puissance, mais également un moyen d'entrer en communion avec les dieux ou bien avec la nature. Ils étaient aussi utilisés par les druides en Europe pour leurs vertus médicinales. Leur efficacité thérapeutique était la plus reconnue en Asie, puisqu'ils sont cités dans les plus anciens traités médicaux.

De nos jours, et particulièrement en Europe, les gens n'associent pas les champignons avec leurs propriétés pharmaceutiques, mais plutôt avec la gastronomie. Les nombreux intérêts qu'ils peuvent avoir en nutrition grâce à leurs compositions moléculaires restent elles aussi encore trop méconnus. Ils sont également source de crainte, à cause de leurs potentielles toxicités, et cela, bien qu'ils ne soient bien souvent pas mortels. Ils sont aussi associés à une utilisation récréative, qui peut se révéler être dangereuse en plus d'être illégale dans la majorité des pays en Europe (à l'exception des Pays-Bas).

La mycothérapie, et ce qu'elle représente n'est que très peu connu de la part du grand public, mais également de la part des professionnels de santé. De plus, leurs utilisations en tant que complément alimentaire reste très régulée en particulier concernant les méthodes de communication, qui ne doivent pas utiliser d'allégations qui pourraient tromper les consommateurs ou influencer les prescripteurs.

Pourtant, les champignons microscopiques sont à l'origine de nombreux médicaments très utilisés en France. En Asie, certains extraits de champignons sont même utilisés comme médicaments et font partie des produits les plus vendus. C'est par exemple le cas du Krestin<sup>®</sup> ou encore du Lentinan<sup>®</sup> qui sont deux traitements utilisés comme thérapie adjuvante en oncologie.

Aux Etats-Unis, des compléments alimentaires à base de mycothérapie (*Coriolus Versicolor*) sont vendus afin d'être utilisés en médecines intégratives pour d'aider à prendre en charge les patients atteints de cancer.

En Europe, la réglementation concernant les produits considérés comme étant des Novel Food est très stricte. Cependant, certains compléments alimentaires contenant des extraits de champignons sont disponibles sur le marché, et même vendus en pharmacie.

Bien que le PSP et le PSK contenus dans le *Coriolus Versicolor* ne soient pas autorisés en alimentation humaine, le PSP reste disponible et autorisé à la vente en santé animale, et il a su se faire une place et démontrer son efficacité auprès des vétérinaires de France.

De plus en plus de consommateurs souhaitent se tourner vers des thérapies complémentaires, et vers des médecines douces. La mycothérapie pourrait être un moyen de répondre favorablement à cette demande. Mais nous pouvons donc nous demander :

“Pourquoi les mycothérapies, (telles que celles à base de *Coriolus Versicolor*) ne sont-elles pas plus utilisées en oncologie humaine en France ?”



## 4 Les mycothérapies en oncologie humaine en France

Dans cette partie, nous réaliserons une série d'entretiens auprès de différents acteurs afin de déterminer quels sont les facteurs pouvant limiter l'utilisation des mycothérapies et plus particulièrement l'utilisation de *Coriolus Versicolor* en oncologie en France.

### 4.1 Méthodologie de recherche

#### 4.1.1 Choix d'entretiens semi-directifs

##### 4.1.1.1 Définition de la méthode

La méthode que nous avons décidé d'utiliser afin de collecter des données concernant l'utilisation des mycothérapies en France était celle des entretiens semi-directifs. Il s'agit d'une méthode d'enquête très répandue permettant de collecter des données qualitatives. Ce sont des données qui contrairement aux données dites "quantitatives" ne peuvent pas être mesurées ou comptées.

Cette méthode se caractérise par une interaction verbale entre la personne interviewée et l'enquêteur. Elle est réalisée à l'aide d'une série de questions, qui sont très souples, le plus souvent ouvertes afin d'inviter la personne interrogée à approfondir ses réponses. Les questions posées doivent évoluer et permettre de s'adapter à l'interlocuteur. Le but étant de comprendre sa vision du thème exposé et de l'aider à développer sa pensée. L'entretien aura pour but de recueillir des informations à la fois objectives mais aussi subjectives et il nécessite de faire preuve d'écoute attentive.

L'atout majeur de cette méthode est qu'elle permet de fournir des informations indispensables à la vision que peuvent avoir des personnes interrogées sur notre sujet. De plus, elle permet de moduler les questions que nous allons poser afin d'obtenir des informations permettant de refléter la perception que peut avoir notre interlocuteur du sujet traité.

A la différence d'un entretien libre, elle permet de structurer l'interview, car les questions sont préparées à l'avance. Enfin, elle aide à faire émerger de nouvelles hypothèses afin de mieux répondre à notre problématique.

Cependant, cette méthode présente aussi des limites. Elle offre moins de liberté à la personne interrogée et lui laisse aussi moins de temps pour formuler librement son avis. Et puisqu'elle ne permet pas de collecter de données quantitatives, il ne sera donc pas possible de réaliser des analyses statistiques à partir des informations obtenues lors de ces entretiens. (98)

#### 4.1.1.2 Explication du choix de méthode

L'utilisation des thérapies alternatives ou complémentaires n'est pas encore systématique chez les professionnels de santé. Certains peuvent même en avoir une option très défavorable, car ils peuvent voir en elle une perte de chance pour les patients ou encore une forme d'escroquerie. Pourtant, de plus en plus de consommateurs se tournent vers ce type de prise en charge puisqu'ils souhaitent utiliser des médecines plus douces pour traiter leurs affections du quotidien.

Nous avons donc décidé d'utiliser des entretiens semi-directifs afin de pouvoir définir au préalable une grille d'entretiens permettant de recueillir l'avis des personnes interviewées tout en leur laissant la possibilité de s'exprimer librement sur l'utilisation de ces pratiques.

Cela nous a également permis d'adapter certaines de nos questions, et même d'approfondir certaines thématiques abordées afin de déterminer précisément quels pouvaient être l'ensemble des facteurs limitant l'utilisation des mycothérapies en oncologie humaine en France.

#### 4.1.2 Présentation de la grille d'entretiens

La grille d'entretien que nous avons élaborée afin de conduire nos entretiens semi-directifs est divisée en trois grandes parties :

Une première portant uniquement sur les thérapies complémentaires et alternatives, une deuxième abordant la mycothérapie de manière très générale et une troisième partie insistant sur l'utilisation des mycothérapies en oncologie humaine.

A la fin de la grille, se trouve également une série de questions optionnelles. Ces dernières ont été posées en fonction du statut de la personne interviewée et de son expérience personnelle.

La première partie était très généraliste et permettait dans un premier temps de savoir quelle était l'opinion de la personne sur les thérapies complémentaires. Elle était indispensable afin de déterminer si les réponses obtenues pendant la suite de l'interviewer allaient être objectives ou subjectives. De plus, pour certaines personnes, les mycothérapies sont un sujet trop spécifique, en utilisant le terme plus général de "thérapies complémentaires" cela permettait de les mettre en confiance. Cette partie a parfois été la partie la plus longue et la plus détaillée pendant l'entretien.

La deuxième partie de l'entretien permettait de savoir si la personne avait déjà eu connaissance de l'utilisation de mycothérapie en santé (humaine ou animale). Elle nous a aidés à débattre sur son utilité en santé (humaine ou animale). C'est aussi grâce à cela que nous avons pu recueillir leurs avis sur ce type de thérapies.

Enfin, la dernière partie étant très spécifique, elle n'a pas pu être très détaillée par toutes les personnes interviewées. Cependant, pour les personnes familières avec son utilisation en oncologie (et plus particulièrement sur l'utilisation de mycothérapie à base de *Coriolus Versicolor*) cette dernière étape de l'entretien nous a permis de définir de nouvelles hypothèses pouvant expliquer les limites spécifiques de son utilisation en France.

#### 4.1.3 Choix de l'échantillon analysé

Pour réaliser cette étude, 10 personnes ont été interrogées en visioconférence ou par téléphone. Chaque entretien a duré en moyenne 30 minutes. Afin de mener au mieux cette étude, et d'être le plus représentatif possible, nous avons interviewés des personnes ayant des rapports à la santé (humaine ou animale) très différents. Cela nous a permis d'identifier au mieux les facteurs limitant l'utilisation des mycothérapies en oncologie humaine.

**Entretien n°1** : En premier, nous avons interrogé le vice-doyen de la faculté de Pharmacie Clermont-Auvergne, le **Docteur en pharmacie David Balayssac**. Titulaire d'un doctorat en pharmacie, MCU-PH au sein de l'équipe de recherche **NEURO-DOL** avec une activité de recherche focalisée sur les neuropathies périphériques chimio-induites. David Balayssac est le responsable du laboratoire de toxicologie (Ues de toxicologie, de toxicomanie et d'oncologie) de la faculté de Pharmacie.

**Entretien n°2 :** Nous avons ensuite réalisé un entretien avec le **Docteur en pharmacie Caroline Peyrode**. Maître de conférences à l'université Clermont-Auvergne. Spécialisée dans l'enseignement en Pharmacognosie et Phytothérapie. Membre de l'unité de recherche UMR1240 Inserm/UCA, dans l'extraction de principes actifs d'origines végétales et dans le traitement des pathologies du cartilage (telles que les pathologies cancéreuses).

**Entretien n°3 :** Par la suite, nous avons interviewé le **Docteur Jacques-Olivier Bay**. Chef de service de Thérapie cellulaire et Hématologie clinique au CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Clermont-Ferrand spécialisé en oncologie et président du Conseil d'Administration de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapies Cellulaires. Professeur d'oncologie à la faculté de Médecine Clermont-Auvergne.

**Entretien n°4 :** Notre quatrième entretien s'est déroulé avec le **Docteur en pharmacie Emmanuelle Clou**. Pharmacien praticien hospitalier. Anciennement pharmacien assistant spécialisé dans les Centre de Lutte Contre le Cancer (CCLC) avec pour mission : la mise en place d'entretiens pharmaceutiques pour les patients atteints de cancers à l'Institut Gustave Roussy, qui est le premier centre de lutte contre le cancer en Europe.

**Entretien n°5 :** Ensuite, nous avons contacté **Alain Tardif** qui est **naturopathe**, diplômé en médecines intégratives. Créateur d'une école de naturopathie ainsi que d'une gamme de produits à base de plantes. Il est également le rédacteur de nombreux ouvrages, dont le Traité de la Mycothérapie, tout savoir sur les champignons médicinaux publié en 2021.

**Entretien n°6 :** Nous avons ensuite réalisé un entretien avec le **Docteur vétérinaire Franck Floch**, spécialiste européen en oncologie médicale vétérinaire. Il est le cofondateur de la clinique vétérinaire **AniCura Trio Vet** dans laquelle il est le responsable du service d'oncologie. Le Dr Franck Floch a également participé à la rédaction de l'une des études ci-dessus sur l'utilisation du Versikor 500® chez des chiens souffrants de tumeurs malignes solides.

**Entretien n°7 :** Pour notre septième interview, nous avons contacté le **Docteur vétérinaire Marie Haag**. Anciennement chef de produit puis responsable marketing pour le laboratoire pharmaceutique Osalia. Elle avait à sa charge la gamme de produits de conseils parmi laquelle nous pouvions retrouver le complément alimentaire Versikor 500®.

**Entretien n°8** : Par la suite, nous avons interrogé le **Docteur en pharmacie Mathilde Leimgruber**. Directrice formation, qualité et développement des services patients chez Alliance Healthcare France, leader dans la distribution de produits et de services de santé en France.

**Entretien n°9** : Enfin, nous avons réalisé un entretien avec le **Docteur en pharmacie Pierre Delangle**. Pharmacien d'officine, diplômé de la faculté de pharmacie Clermont-Auvergne en février 2023.

**Entretien n°10** : Pour terminer, nous avons pu interviewer **Catherine Valade**. Catherine est une femme ayant souffert d'un cancer du sein, avec récurrence 2 ans plus tard. Elle fut traitée une première fois par exérèse de la masse, et la seconde fois par une seconde exérèse qui fut complétée par une radiothérapie.

## 4.2 Quels sont les facteurs limitant l'utilisation des mycothérapies telles que celles à base *Coriolus Versicolor* en oncologie humaine en France ?

### 4.2.1 Le manque de preuves scientifiques concernant son utilisation en oncologie

Selon les trois premiers entretiens que nous avons effectués, le principal frein à l'utilisation des mycothérapies (en oncologie humaine ou non) est le manque de preuves scientifiques. En effet, bien qu'il existe à ce jour de nombreuses études (comme celles que nous avons pu citer ci-dessus), il y a un manque de confiance de la part de nombreux professionnels de santé français envers l'utilisation des mycothérapies en santé humaine.

Pour certains d'entre eux l'usage des thérapies alternatives ou complémentaires bien qu'elles aient leurs places dans la prise en charge globale des patients doivent être régulées. Et plus particulièrement en ce qui concerne les produits en ventes libres tels que les compléments à base de phytothérapies ou encore de mycothérapies.

Le manque d'études à leurs sujets pourrait provoquer des interactions avec la prise d'autres traitements qui n'avaient dès lors pas été signalé et entraîner une perte de chance pour les patients.

Afin de conforter les professionnels de santé des bienfaits de l'utilisation des mycothérapies en santé humaine, il faudrait avoir plus de recul sur les articles publiés. Il faudrait également conduire des essais cliniques de puissance suffisante (qui est l'aptitude d'un essai clinique à obtenir un résultat statistiquement signifiant si le traitement est efficace) pour démontrer un réel impact dans la prise en charge des pathologies cancéreuses, ou au moins dans l'amélioration de la qualité de vie des patients tout en prouvant de manière certaine leurs innocuités (importance de la balance bénéfice risque, surtout pour un complément alimentaire, les risques ne sont pas permis si l'effet attendu n'est que minime).

#### 4.2.2 La législation Européenne qui entrave sa mise sur le marché

Comme nous avons pu le voir précédemment, l'un des principaux facteurs limitant l'utilisation des mycothérapies en France est la réglementation, et plus spécifiquement, le statut de Novel Food. Ce facteur limitant est revenu à plusieurs reprises lors des entretiens n°5 et n°8.

Depuis 2015, tout aliment n'ayant pas été consommé de manière significative avant mai 1997 en Europe est considéré comme étant un Novel Food. Tous les aliments classés comme étant des Novel Food doivent faire l'objet d'un dépôt de dossier prouvant que l'aliment ne présente aucun risque pour la santé au regard des données scientifiques disponibles et que l'utilisation de cet aliment ne provoque pas de déséquilibre nutritionnel.

De plus, lorsqu'elle étudie une demande la Commission Européenne peut désormais demander à l'EFSA de réaliser une étude scientifique permettant d'évaluer les risques liés à l'utilisation de cet aliment afin d'en établir la sécurité. (99)

Cependant, la création d'un dossier auprès de la Commission Européenne peut prendre plusieurs années, et le prix de cette demande décourage un grand nombre de petits laboratoires qui n'ont pas le moyen de financer ce genre de démarche et préfèrent donc reformuler les produits de leur catalogue afin de ne pas entrer en conflit avec la législation (comme ce fut le cas avec le laboratoire Hifas da terra qui supprimer l'extrait de *Coriolus Versicolor* de ses compléments alimentaires).

Afin de faciliter l'accès au marché de certaines substances utilisées en Europe en provenance d'un pays tiers (mais pas avant 1997), la Commission a décidé de simplifier la demande d'autorisation. Pour cela, le pays doit démontrer que l'aliment est utilisé sans danger depuis plus de 25 ans dans un pays Européen.

Pour beaucoup de substances ayant été classées comme Novel Food (principalement des produits issus de la phytothérapie ou encore de la mycothérapie) et ayant été rendues interdites, ce nouveau règlement semble être une avancée favorable à leur commercialisation.

Cependant, les mycothérapies à base de PSP et de PSK qui sont utilisées depuis les années 80 sous forme de médicaments dans des pays d'Asie et également consommés en tant que compléments alimentaires depuis plusieurs années aux États-Unis ne peuvent donc pas bénéficier d'une demande allégée. Ce qui a un impact majeur sur le développement de l'utilisation des mycothérapies en France.

#### 4.2.3 Sa composition ainsi que ses caractéristiques organoleptiques

Lors des entretiens n°5 et n°7 nous avons pu constater que l'un des facteurs limitant l'utilisation des mycothérapies en France est la composition des compléments alimentaires disponible sur le marché.

En effet, il est très important pour les produits contenant des molécules actives extraites à partir d'un organisme vivant de pouvoir garantir sa sécurité, la reproductibilité de l'extrait obtenu, et sa pureté.

Prenons l'exemple du Versikor 500<sup>®</sup> commercialisé par le laboratoire Osalia. Le PSP contenu dans ces compléments répond à la réglementation en vigueur dans l'Union Européenne. Il est produit en Europe, avec une traçabilité complète, ce qui signifie que la composition de chacun des comprimés sera bien identique (chacun d'entre eux contiendra 500mg de PSP).

Cependant, les compléments alimentaires à base de *Coriolus Versicolor* disponible à la vente en ligne ne garantissent aucunement la provenance ni même pureté de leurs produits (en plus d'être disponible illégalement à la vente).

Le même problème peut être observé aux États-Unis, puisque la composition des compléments alimentaires n'est pas régulée de la même manière qu'en Europe, il est tout à fait possible de trouver des compléments au PSP, ne contenant en réalité aucune trace de ce dernier dans sa composition.

Le dernier entretien que nous avons pu avoir avec Catherine nous a également rappelé que les facteurs organoleptiques (qui affectent les organes des sens) peuvent être un facteur limitant l'utilisation des mycothérapies.

En effet, pour avoir une efficacité, des études ont démontré (chez le chien) que la dose nécessaire de PSP à consommer était de 100mg/kg/j. C'est un critère qui doit être pris en compte lors de la formulation des produits, afin de faciliter la compliance des patients au produit.

De plus, le goût de certains champignons tel que le *Coriolus Versicolor* peut ne pas être agréable. Il sera donc très important lors de la formulation des comprimés de prendre ces critères en compte en utilisant par exemples des édulcorants afin de les rendre plus sucrés ou en ajoutant des arômes. Une autre possibilité serait de procéder à une dragéification des comprimés afin de masquer le mauvais goût, mais cette opération peut se révéler être coûteuse.

Bien que les comprimés soient l'une des formes pharmaceutiques les plus appréciées pour les compléments alimentaires, l'utilisation d'une gélule pourrait également aider à dissimuler la sensation d'amertume de certaines poudres de champignons.

#### 4.2.4 Le coût des traitements

Lors de quatre de nos entretiens, un facteur limitant l'utilisation des mycothérapies en oncologie en France a été évoqué à plusieurs reprises. Il s'agit du financement de ce traitement.

Actuellement en France, les traitements à base de mycothérapie ne sont pas des médicaments, mais des compléments alimentaires. Et pour qu'il puisse être pris en charge et donc être remboursé par l'Assurance Maladie, un produit doit obligatoirement avoir le statut de médicament.



Pour cela, il doit au préalable avoir démontré son efficacité contre une ou plusieurs pathologies. Les médicaments irremplaçables sont par exemple pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie, alors que les médicaments à service médical faible ne sont remboursés qu'à 15%. (100)

De plus, le remboursement n'est effectif que si le médicament a été prescrit par un professionnel de santé dans le cadre de ces maladies. C'est pour cette raison que les mycothérapies sous forme de compléments alimentaires comme nous les connaissons en Europe ne sont pas éligibles au remboursement par l'Assurance Maladie.

Par ailleurs, ces produits possèdent souvent une efficacité qui est souvent doses dépendantes, et ils peuvent représenter un budget important. Prenons l'exemple du Versikor 500® : pour avoir une efficacité optimale, il est nécessaire que votre animal consomme 1 comprimé/5 kg. Pour un chien de 20kg cela représente donc 4 comprimés par jour un budget de plus de 40€ par mois, idéalement jusqu'à sa rémission.

En fonction des doses journalières nécessaires, le prix de ces traitements ne peut pas être accessible pour tous, ce qui limite fortement son utilisation en France.

#### 4.2.5 La réglementation sur la communication

Lors de notre 7ème entretien, avec le Dr Haag qui était l'ancienne responsable de la promotion marketing du Versikor 500® nous avons pu mettre en évidence un nouveau facteur limitant l'utilisation des mycothérapies sous forme de compléments alimentaires en oncologie humaine en France.

Comme nous l'avons précédemment vu, la nouvelle réglementation des compléments alimentaires, ne permet plus d'utiliser les mêmes allégations fonctionnelles génériques qu'auparavant pour promouvoir les produits. Que ce soit sur les outils papiers, mais également sur les supports de communication digitaux Cela entrave énormément la promotion de ces produits.

Chaque nouvelle allégation de santé doit faire l'objet d'une demande puis d'une évaluation de la part de l'EFSA. Afin d'être approuvée, elle doit être appuyée d'une étude clinique confirmant la véracité de cette allégation. Néanmoins, ce genre d'études peut se révéler être extrêmement onéreuse et tous les laboratoires ne peuvent pas les financer.

Une fois autorisée, elle est ajoutée au registre de l'UE qui est une base de données consultable en ligne. Cependant, pour chaque allégation de santé, il y a des conditions d'utilisation. Les allégations ne peuvent être utilisées que si elle respecte scrupuleusement les conditions d'utilisation spécifiques définies en plus de devoir respecter les conditions générales d'utilisation fixées par le règlement CE.

Prenons l'exemple du Versikor 500<sup>®</sup>. Bien que nous ayons étudié à plusieurs reprises les molécules contenues dans le *Coriolus Versicolor*, et qu'il existe un grand nombre de publications scientifiques ainsi que plusieurs études précliniques et cliniques. Et bien que l'utilisation du PSP soit reconnue en Asie et utilisé en tant que traitement adjuvant dans des cas de cancers, il est pourtant interdit de faire la promotion de ce produit en parlant de ces propriétés anticancéreuses. Il n'est également pas autorisé de dire que ce produit (le Versikor 500<sup>®</sup>) est indiqué dans le traitement de certains cancers.

Afin de pouvoir communiquer sur ce produit, il faut par exemple exposer uniquement les effets du PSP qui lui a bien des propriétés immunomodulatrices et anticancéreuses. Puis, il conviendra d'ajouter que le Versikor 500<sup>®</sup> est un complément alimentaire contenant du PSP.

Ce genre de méthode permettait de faire la promotion d'un produit, en promouvant uniquement les actions de l'un de ses composants (et non pas du produit en lui-même). Mais elle peut être un frein à la communication en particulier en B2C, et donc limiter l'utilisation des mycothérapies en oncologie humaine.

#### 4.2.6 La formation des professionnels de santé

Lors de plusieurs des entretiens que nous avons pu conduire, il nous a souvent été mentionné par des professionnels de santé qu'ils trouvaient que leurs niveaux de connaissance concernant les thérapies complémentaires et alternatives leur semblaient être insuffisant.

Il est intéressant de noter que parmi les personnes interrogées lors de nos interviews, certaines étaient diplômées depuis presque 30 ans, alors que d'autres avaient obtenu leurs diplômes au cours de l'année écoulée. Pourtant, dans les deux cas, le ressenti concernant leurs formations initiales et le rôle qu'elle avait joué dans leur acquisition de connaissances spécifiques aux médecines complémentaires reste inchangé : il est insuffisant et mériterait d'être approfondi.

Durant leurs cursus universitaires les professionnels de santé et plus particulièrement les pharmaciens sont formés spécifiquement à la pharmacognosie qui est la science qui étudie tous les médicaments d'origine naturelle. Ils sont également formés à la phytothérapie. De plus, les étudiants ayant choisi de se spécialiser en officine reçoivent un enseignement entièrement dédié aux champignons, en plus d'être formés au conseil en officine.

Cependant, le nombre d'heures d'enseignement en pharmacie n'est pas extensible, il en est de même pour les formations des autres professionnels de santé. Et bien que des sujets tels que les thérapies complémentaires soient abordées lors de leurs cursus, ils sont trop nombreux et trop spécifiques pour être détaillés de manière plus poussée lors de notre cursus universitaire initial. Pourtant, de nombreux praticiens, même étant tout juste diplômés, ressentent ce manque de connaissances lorsqu'ils exercent leurs métiers.

Il existe plusieurs moyens de se former afin de se spécialiser dans certains domaines de compétences. Les médecines douces ou complémentaires sont des thématiques très demandées en ce moment.

Afin de pouvoir se spécialiser, il est possible de réaliser des D.U (Diplôme Universitaire) ou D.I.U (Diplôme Inter-Universitaire). Elles sont caractérisées par un module de formation, ainsi que d'un stage permettant de valider l'obtention de ce D.U ou D.I.U.

Enfin, il existe pour tous les professionnels de santé une obligation de formation continue durant leurs carrières. Cette obligation triennale est connue sous le nom de DPC ou Développement Professionnel Continu. Introduit dans le Code de la santé publique en 2009 par la loi HPST (Hôpital, Patient, Santé, Territoire).

Cette loi possède deux objectifs principaux : l'évaluation et l'amélioration des pratiques professionnelles ainsi que le maintien et l'actualisation des connaissances et des compétences.

Elle touche l'ensemble des professionnels de santé travaillant dans le domaine privé, public : les salariés tout comme les libéraux doivent s'y conformer. Chaque professionnel de santé doit, par période de 3 ans, suivre un parcours de DPC. Celui-ci doit être composé d'une formation et/ou de l'évaluation de ces pratiques professionnelles et/ou de la gestion des risques. Il est nécessaire d'effectuer au minimum 2 de ces actions tous les 3 ans afin de remplir son obligation de DPC.

L'avantage, c'est que les formations proposées dans le cadre la validation de son DPC sont des formations qui sont remboursées par l'Opco EP (Opérateur de Compétence des Entreprises de Proximités) pour les salariés. Concernant les personnes travaillant en libéral, des crédits sont mis à disposition par l'ANDPC (Agence Nationale du Développement Professionnel Continu) afin qu'ils puissent valider leurs DPC.

Cependant, pour qu'une formation soit considérée comme étant "validante" pour le DPC des professionnels de santé, elle doit au préalable être certifiée par l'ANDPC. Pour cela, la formation proposée doit appartenir aux "Orientations nationales prioritaire de DPC". Cette liste est constituée tous les trois ans par les ministres en charge de la Santé et des Armées.

Or, les sujets concernant les thérapies complémentaires telles que la phytothérapie ou encore la mycothérapie ne rentrent pas dans les priorités de santé définies par cette liste. Cela provoque un fort impact négatif sur le développement des connaissances concernant ces sujets, qui sont relayés au second plan. Pourtant, il s'agit de réel sujet d'actualité, fréquemment rencontré au comptoir en officine. (101)

#### 4.2.7 Le manque d'informations disponibles concernant les mycothérapies

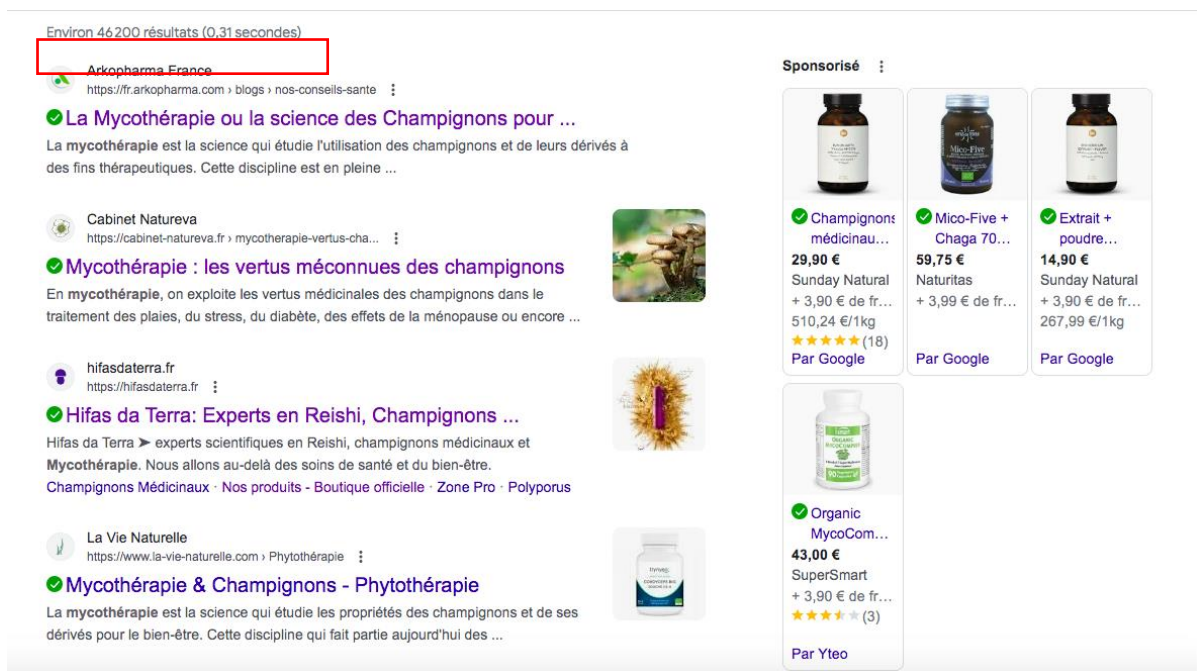
Lors de plusieurs de nos entretiens et en particulier avec les trois dernières personnes interviewées, nous nous sommes aperçus que la mycothérapie est une approche thérapeutique encore très méconnue. Pas uniquement par les patients (atteints de pathologies cancéreuses ou non) mais également par une majorité des professionnels de santé.

Cela semble être très étonnant, au regard du récent engouement de la part du grand public envers les nouvelles médecines, telles que les médecines douces offrant une approche plus "naturelle" lors de leurs prises en charge thérapeutique.

##### 4.2.7.1 Les sources d'informations grand public

L'une des principales raisons à cette méconnaissance des mycothérapies est le contenu disponible sur internet. En effet, le mot de "mycothérapies" sur les moteurs de recherche renvoie automatiquement vers des laboratoires proposant des compléments alimentaires à base de mycothérapie. Les 10 premiers résultats sont des portails, vers de sites revendeurs.

Il n’y a pas d’articles scientifiques, ni d’articles de presse traitant de la mycothérapie sur la première page de recherche. C’est quelque chose de très inhabituel, mais qui traduit également un manque d’intérêt envers ce sujet.



**Figure 26 : Première page de résultat pour la recherche de “mycothérapie”**

Ce manque d’intérêt se retranscrit également par le nombre de recherche concernant la mycothérapie. Pour effectuer ce constat, nous avons utilisé Google Trends, qui est un outil Google, permettant d’analyser les recherches des internautes afin d’identifier les “tendances” de recherche.

Ces tendances peuvent être filtrées selon le lieu (dans le monde, par pas, ou par région), sur une période donnée, une catégorie de site web (actualité, santé, voyage, ...) ou encore selon les services Google (image, shopping, actualité, ...). Il peut également mettre en évidence les requêtes les plus fréquentes (les plus populaires), celles en progression, ainsi que les recherches associées. Il est aussi possible de comparer les recherches entre plusieurs mots-clefs.

Les résultats obtenus représentent une proportion de recherche par rapport aux autres recherches. Les résultats de cet échantillon (qui est anonyme) sont ensuite normalisés et reportés sur une échelle entre 0 et 100.

Si nous prenons l'exemple des mycothérapies, et que nous le comparons sur la dernière année aux phytothérapies, nous pouvons constater que le terme de "mycothérapie" a presque continuellement un résultat de "0". En revanche, nous pouvons distinguer des pics de recherche pour le mot "phytothérapie", et des résultats oscillants entre 50 et 100.



**Figure 27 : Comparaison des résultats de recherche entre mycothérapie et phytothérapie en France durant 1 année**

La page Wikipédia n'apparaît pas elle non plus en première page des recherches, mais seulement à la seconde page. Elle est très peu fournie, c'est pour cette raison que nous avons décidé de consulter la page Wikipédia en anglais (car le terme de mycothérapie, provient de l'anglais mycotherapy, langue dans laquelle ce mot a été inventé). Cependant, il n'existe aucune page Wikipédia en anglais, traitant de la mycothérapie.


En comparaison, lorsque nous recherchons le terme de "phytothérapie" sur un moteur de recherche, nous arrivons en premier sur une page nous donnant la définition de ce mot. Puis dans un second temps nous avons une page du Vidal (qui est le site de référence des produits de santé et de l'information médicale).

Puis nous trouvons la page Wikipédia de la phytothérapie suivie de plusieurs articles de presse concernant son utilisation et ses bienfaits en santé humaine. De plus, le nombre de résultats obtenus est 340 fois plus important.

Environ 16 000 000 résultats (0,31 secondes)

Résultats pour Gerland, Lyon [Utiliser la position exacte](#)

Traitement ou prévention des maladies par l'usage des plantes. La phytothérapie fait partie des médecines parallèles, ou médecines douces.

 Larousse  
<https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/phyto...>


[phytothérapie - LAROUSSE](#)

À propos des extraits optimisés • Commentaires

Autres questions :

- Est-ce que la phytothérapie fonctionne pour maigrir ?
- Est-ce que la phytothérapie est efficace ?
- Qui peut prescrire de la phytothérapie ?
- Quelle est la plante qui guérit tout ?

Commentaires

 VIDAL  
<https://www.vidal.fr/phytotherapie-plantes>

[Phytothérapie : les plantes de A à Z](#)

**Phytothérapie :**

La phytothérapie désigne le traitement thérapeutique fondé sur les plantes, leurs extraits et les principes actifs naturels, dans le but de guérir, soulager ou prévenir une maladie. Aujourd'hui, il existe une distinction entre deux concepts relatifs à cette médecine : [Wikipédia](#)

Recherches associées






-  Homéopathie
-  Naturopathie
-  Herboristerie
-  Médecine

Figure 28 : Première page de résultat pour la recherche de “phytothérapie”




Lorsque nous avons effectué des recherches sur les réseaux sociaux, nous avons encore une fois constaté que très peu de résultats ressortent.

Dans un premier temps, nous avons utilisé Instagram. Nous avons pu constater que le “#Mycotherapy” recense uniquement 3 441 publications, et en français le #Mycothérapie n’avait été utilisé que sur 2 144 publications. A titre de comparaison, l’utilisation du #Phytotherapie est plus de 20 fois supérieurs pour un total de 226 954 publications.

 **#mycotherapy**  
 3 445 publications

[Suivre](#)

Meilleures publications

*Hey! I am Alice*  
**CERTIFIED MYCOTHERAPIST**  
 Offering personalized dietary supplements for your perfect health

- I specialize in crafting tailor-made supplements made of medicinal mushrooms
- I work with organic, ethically sourced, highly bioavailable mushroom extracts and powders
- I offer free 15-min consultation to design your path to vibrant health

[@mycotherapy\\_mushrooms](#)

Figure 29 : Publications Instagram #mycotherapy



Figure 30 : Publications Instagram #phytotherapie

Nous avons ensuite utilisé le réseau social “X”, anciennement nommé Twitter. Nous avons comparé les dates des dernières publications : la dernière publication mentionnant la “mycothérapie” datait d’il y a 28 jours avec un nombre de vues de 150 personnes et celle avant celle-ci datait du 5 octobre 2023 pour 9 vus. Alors que la dernière publication utilisant le terme de “phytothérapie” datait de moins de 9h, et celle avant cela, de moins de 10h.

Enfin, lorsque nous effectuons une recherche des personnes mentionnant le mot de “mycothérapie” sur leurs profils LinkedIn, nous trouvons 158 résultats. Contre 42 000 résultats avec l’utilisation du mot “phytothérapie”, soit 250 fois plus de résultats.

#### 4.2.7.2 Les sources d’informations pour les professionnels de santé

Afin de pouvoir s’informer sur les nouvelles pratiques de santé, les professionnels utilisent différentes sources d’information, qui sont très différentes de celles de grand public.

L’un des premiers réflexes des professionnels de santé, lorsqu’ils sont confrontés à de nouveaux produits, est de regarder les articles scientifiques disponibles en ligne. Dans un premier temps, nous avons donc effectué une recherche sur Pubmed. Il s’agit d’une base de données rassemblant un grand nombre d’articles de recherche scientifique. Lorsque nous entrons le mot “mycotherapy”, nous ne trouvons que 35 résultats, contre plus de 44 618 résultats pour “phytotherapy”.



Il est important de souligner que le choix des mots-clefs utilisés, en particulier en mycothérapie a la plus grande importance. En effet, si nous souhaitons nous focaliser sur le *Coriolus Versicolor* et donc rentrer ce terme dans la base de recherche Pubmed, nous trouvons plus de 1 610 articles et "PSK" cumule à lui seul plus de 1 280 résultats. Cela nous prouve donc qu'il existe bien un grand nombre d'articles, et donc de données concernant la mycothérapie, mais le choix des mots-clefs a une grande importance dans les recherches effectuées.

Nous pouvons aussi regarder le nombre de résultats sur "Google Scholar" qui est une autre base de données comportant des articles scientifiques. "Mycotherapy" cumule près de 500 articles, contre 162 000 pour "phytotherapy". Le choix de la base de données dans la recherche d'information a aussi un grand rôle pour les résultats obtenus.

Enfin, nous pouvons aussi comparer le nombre de thèses faisant référence à la mycothérapie sur thèse.fr. C'est un moteur de recherche dédié aux thèses françaises. Pour mycothérapie, nous n'avons pas de résultat, alors que nous en avons plus d'une centaine pour la phytothérapie.

Ils peuvent aussi se renseigner à l'aide de sites spécialisés, tel que le Vidal (qui est le site de référence des produits de santé : médicaments et dispositifs médicaux, ainsi que de l'information à destination des professionnels de santé). Alors qu'il existe un glossaire (lexique d'un domaine spécifique) dédié à l'utilisation des phytothérapies, il n'existe aucune mention des mycothérapies, même des plus connus (tel que le Reishi).

Il existe différents sites, permettant d'évaluer les interactions médicamenteuses, tel que le Thériaque, Hedrine, Search About Herbs ou encore un Thesaurus des interactions mis à disposition par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé).

Certains de ces sites (tel que Search About Herbs) référence l'utilisation des mycothérapies, mais ils sont encore trop peu nombreux. Pourtant, certains champignons ont des effets bien étudiés, et pourraient être référencés sur ces sites. Cette absence ne permet pas aux professionnels de prescrire en pleine confiance ce type de thérapies, et limite donc leurs utilisations.

Le mauvais référencement de l'information concernant la mycothérapie ainsi que son absence presque totale sur les réseaux sociaux sont des facteurs limitants son utilisation en France, en particulier quand on sait que beaucoup de professionnels de santé n'osent pas proposer des thérapies complémentaires à leurs patients si ces derniers n'en font pas la demande eux même. En particulier dans un contexte aussi spécifique que celui de la prise en charge intégrative des effets d'un cancer.

Nous pouvons donc remarquer qu'il existe un grand nombre de facteurs pouvant limiter l'utilisation des mycothérapies en oncologie humaine. Certains dépendent de la réglementation, de la formulation des produits, de leurs prix ou encore de la quantité de preuves scientifiques dont nous pouvons disposer. Pour ce genre de facteurs limitant, ils seront à prendre en compte lors de toutes les étapes du développement du médicament.

Néanmoins, concernant les autres facteurs que nous avons pu citer précédemment, il est tout à fait possible de les supprimer voire même d'en faire des atouts lors de la commercialisation de notre produit. Mais cela nécessite de créer un plan d'action marketing afin de pouvoir répondre aux problèmes soulevés par chacun de ces facteurs, pour de les transformer en réelles forces de vente, permettant de se différencier de la concurrence.

## 5 Proposition d'un plan d'action afin de promouvoir l'utilisation des mycothérapies en oncologie humaine en France.

Dans cette partie, nous partirons du postulat suivant : notre laboratoire pharmaceutique a déposé un dossier de demande d'utilisation du *Coriolus Versicolor* dans des compléments alimentaires. Celui-ci vient d'être validé par la Commission Européenne.

Notre produit a été développé : il se prénomme **Coriocaps**, il est disponible sous forme de capsule permettant de camoufler son mauvais goût. Sa composition est enrichie en PSP ainsi qu'en PSK. Il est fabriqué en France, en respectant les normes de fabrication ainsi que de traçabilités européenne.

Notre produit est prêt à être lancé sur le marché. Cependant, faute de moyens, nous n'avons encore pu réaliser d'études permettant d'ajouter une allégation de santé concernant notre produit.

Dans cette partie, notre objectif sera de proposer une stratégie marketing permettant de faire de notre produit le leader du marché concernant l'utilisation des mycothérapies en oncologie humaine en France.

### 5.1 Plan de diffusion de l'information

#### 5.1.1 Les moteurs de recherche

Dans un premier temps, il est absolument indispensable de commencer par intervenir sur les résultats apparaissant sur les moteurs de recherche. Le premier réflexe des patients recherchant des traitements alternatifs va être de consulter les informations disponibles sur internet. En effet, selon Google, 1 recherche sur 20 effectuée sur le moteur de recherche est liée à la santé.

Afin de promouvoir activement la mycothérapie, il est important de proposer un contenu qualitatif, permettant aux consommateurs de s'informer sans qu'ils n'aient le sentiment d'être influencés par des informations uniquement diffusées par les vendeurs de compléments alimentaires.

C'est pour cette raison que l'utilisation du Content Marketing peut être une option très intéressante. C'est une méthode marketing qui vise à attirer des visiteurs sur son site en diffusant des contenus à forte valeur ajoutée, qui sera jugé comme étant utiles et pertinents pour le consommateur. (102)

C'est par exemple une stratégie adoptée par le laboratoire Pfizer, qui ne propose plus de pubs télévisées, mais investit à la place sur une plateforme brandée appelée GetOld.com. Cette plateforme fait la promotion du bien-être et du mieux-vivre au travers d'articles ou encore d'interviews.

De plus, l'utilisation de plateformes ou sites partenaires publiant du contenu considéré comme étant pertinent, permettront d'augmenter le référencement naturel (SEO : Search Online Optimization) de notre propre page internet.

En effet, lorsque du contenu est jugé comme étant intéressant et apprécié par le public, les algorithmes des moteurs de recherche décident de le mettre plus en avant. Cela aura également un impact positif sur le référencement des pages dont les liens sont cités (cependant, le phénomène inverse existe également, c'est pour cette raison qu'il faut bien faire attention aux pages renvoyant vers notre site web afin qu'elles ne puissent pas nuire à son référencement).

Il serait intéressant d'éditer un livre blanc (document objectif qui présente à un public ciblé des informations sur un domaine précis), répertoriant plusieurs espèces de champignons utilisées en mycothérapies et autorisées à la vente en France, en incluant dans ce document une section concernant le *Coriolus Versicolor*. Il n'est pas nécessaire de fournir trop d'information scientifique dans cet ouvrage. Son but sera d'être accessible au grand public afin de faire la promotion de la mycothérapie, et par ce biais, de notre produit.

En contrepartie du téléchargement, nous pourrions récupérer les adresses mails des personnes intéressées par ce sujet. Cela nous permettra dans un second temps de développer nos méthodes de marketing automation. Le marketing automation se définit comme étant l'utilisation de logiciels afin d'optimiser certaines opérations marketing. Cela permet, grâce à l'utilisation de contenu utile et hautement personnalisé de contribuer à la conversion (action attendue, qui est réalisée par un visiteur sur un site web ou réseau social. Ici, la conversion se traduit par : l'achat, ou le ré-achat de notre produit). (103)

Le téléchargement de notre livre blanc induit donc un "workflow", c'est-à-dire une chaîne de travail. Afin de télécharger le livre, les utilisateurs doivent nous fournir un e-mail. Une fois le téléchargement effectué, ce mail sera directement ajouté à notre CRM ou Customer Relationship Management (logiciel permettant de gérer les relations et interactions entre une entreprise et sa clientèle). A l'aide de ce CRM, nous allons ensuite leur faire parvenir du contenu personnalisé, afin de promouvoir nos produits (marketing automation), et donc d'inciter à l'achat (conversion).

Bien évidemment, afin de mettre en avant notre site internet et notre produit **Coriocaps**, nous devons utiliser du SEA (Search Engine Advertising). Le SEA est connu sous le nom de "référencement payant". Il s'agit d'une méthode permettant de se positionner rapidement sur des mots-clés spécifiques afin de générer du trafic ciblé sur notre site internet et donc de favoriser les ventes. C'est une pratique payante, permettant d'optimiser les résultats des moteurs de recherche. Elle peut également se traduire par la création de liens commerciaux sous forme de pubs ou encore de bannières qui apparaissent directement sur le moteur de recherche.

Il peut être intéressant de se positionner sur certains mots clefs, mais il faut les choisir avec soin afin qu'ils soient impactant. Par exemple, nous avons pu constater précédemment que le mot "mycothérapie" n'est que très peu recherché. Cependant, beaucoup de sites se sont déjà positionnés dessus. Si nous décidons de miser dessus, nous aurons à faire face à de nombreux concurrents et nous devrions dépenser une somme importante afin que notre site ressorte dans les premiers.

Nous pourrions aussi nous positionner sur le terme "PSP", mais c'est un acronyme très spécifique, et peu connu par le grand public. De plus, le terme "PSP" désigne une console de jeu vidéo très populaire et investir sur ce mot n'aurait pas réellement de sens et serait donc une perte inutile d'argent.

Il en va de même pour "PSK". Il s'agit d'une molécule très spécifique et peu utilisée en Europe, qui ne sera connue que par peu de personnes. De plus, en France, le "PSK" désigne également un système de transmission de données via la fréquence des ondes. Réussir à faire apparaître le "PSK" comme molécule pharmaceutique requerrait une trop grande quantité d'argent, et le ROI (retour sur investissement) ne serait pas suffisant.

L'un des choix que nous avons est de venir investir sur le nom de notre champignon. Néanmoins, comme nous le savons, le *Coriolus versicolor* est connu sous de nombreuses appellations. Lorsque que nous tapons "*Coriolus versicolor*" sur les moteurs de recherche, un grand nombre de publicités apparaissent. Pourtant, lorsque nous comparons sur Google trends le nombre de recherche pour Coriolus, Trametes, ou encore Polypore, nous avons constaté que "*Coriolus*" est le terme qui revient le moins souvent. Nous pourrions donc choisir d'investir sur "*Polypore*", pour lequel nous avons plus de recherche et moins de publicités afin de maximiser notre ROI, ainsi que sur "*Trametes*".

### 5.1.2 Collaboration avec des sites et applications spécialisées

Comme nous avons pu le constater lorsque nous avons utilisé la phytothérapie afin de comparer les résultats obtenus sur notre moteur de recherche, celle-ci figure sur un grand nombre de sites spécialisés. Il pourrait donc être intéressant, afin d'améliorer l'accès à l'information ainsi que d'optimiser notre référencement, de travailler avec des sites ou des revues spécialisés dans le domaine de la santé.

Nous pourrions par exemple travailler avec le Vidal, afin de créer un glossaire identique à celui disponible en phytothérapie, mais avec l'ensemble des champignons médicinaux autorisés à la vente en France. Ce travail pourrait être effectué en collaboration avec d'autres laboratoires proposant des compléments alimentaires à base de mycothérapies. De plus, une association avec d'autres laboratoires augmenterait la crédibilité de cette publication, car elle ne serait pas uniquement perçue comme étant une promotion détournée de notre produit.

Par ailleurs, le Vidal existe aussi sous forme d'application disponible pour les professionnels de santé. Des fiches synthétisant les informations retrouvées dans le glossaire pourraient être mise à disposition sur cette application afin d'offrir un panel d'information disponible pour les acteurs de la santé depuis leurs téléphones mobiles.

Il existe également des sites utilisés par les professionnels de santé tels que MSKCC Search About Herb. Il répertorie l'ensemble des produits issus de la phytothérapie, ou d'origines naturelles utilisés sous forme de compléments alimentaires. Pour chacune de ces molécules, nous pouvons retrouver des fiches listant les effets de ces produits, leurs bénéfices par rapport à leurs risques, les effets indésirables qu'ils peuvent induire ainsi que leurs potentielles interactions médicamenteuses.

Les médecins et pharmaciens peuvent consulter ce site afin de savoir si l'utilisation de compléments alimentaires en tant que thérapie du support pour une pathologie semble être une bonne option thérapeutique.

Bien que certains champignons y soient référencés, il pourrait être pertinent de venir compléter cette base de données avec d'autres espèces de champignons. Il est aussi important de la maintenir continuellement à jour en fonction des résultats d'études pouvant être publiés afin qu'elle soit la plus exhaustive possible. Cela permettrait de promouvoir activement la mycothérapie ainsi que ces différentes utilisations possibles auprès des professionnels.

Nous savons que Search About Herbs n'est pas le seul site proposant ce type de renseignement. Dans un second temps, il faudrait également travailler avec les autres sites afin de pouvoir proposer à tous une base de données complète, peu importe le site utilisé. Certains ont une très grande fiabilité (tel que Thériaque, ou encore Hedrine), mais ne mentionnent que les interactions avec des plantes.

### 5.1.3 Les réseaux sociaux

Comme nous avons pu le constater lorsque nous avons abordé les limites d'utilisation des mycothérapies dans la partie précédente : il s'agit est un terme qui est quasiment absent sur les réseaux sociaux.

Il serait donc pertinent de développer un plan de communication autour de ces produits en ligne afin de pouvoir toucher une plus grande cible de consommateurs.

Commençons par Instagram : nous pourrions créer un compte au nom du laboratoire pharmaceutique afin que nous puissions communiquer activement sur les bénéfices de l'utilisation des mycothérapies en général (en santé humaine ou animale).

Pour cela, nous pourrions réaliser des courtes interviews (en format "Bref") auprès de différents individus afin de les publier sur notre compte. Il pourrait être intéressant d'interviewer des spécialistes en thérapies complémentaires, des professionnels de santé ainsi que des consommateurs afin de recueillir des témoignages complémentaires.

Nous pourrions aussi créer des posts afin de promouvoir les différents bénéfices que peuvent avoir la consommation de champignons en parlant de leurs intérêts nutritionnels (riches en protéines par exemple) pour les personnes végétariennes ou vegans.

La réalisation de publicité pouvant apparaître dans les fils d'actualités des personnes ayant un attrait particulier pour les produits à base de plantes (en cosmétologie, ou en médecines alternatives) serait également un bon moyen de promouvoir nos produits.

L'effet recherché via Instagram sera de toucher une large cible, sans qu'ils soient forcément spécifiquement intéressés par la mycothérapie, mais plus par les thérapies complémentaires ou alternatives en général. Nous cherchons simplement à gagner en notoriété auprès du grand public via ce réseau social. Puisqu'il est pour l'instant très peu utilisé pour promouvoir la mycothérapie, cela nous permettra d'apparaître facilement comme étant l'un des leaders de cette discipline sur cette plateforme, et cela, à un moindre coût.

Afin de pouvoir toucher un public plus "professionnel", nous allons créer une page LinkedIn pour notre laboratoire. Sur cette page, nous ne publierons pas de posts concernant notre produit car, ce réseau n'est pas le lieu le plus approprié pour en faire la promotion.

Néanmoins, nous utiliserons ce compte afin de relayer un maximum d'informations scientifiques concernant l'utilisation des mycothérapies en santé humaine. Il sera important de se tenir régulièrement informé afin que nous puissions republier les nouveaux articles scientifiques ou les nouveaux résultats des essais cliniques. Nous devons porter une attention particulière à ceux traitant de nos principes actifs (PSP et PSK).

Le but étant de fournir aux professionnels de santé, des preuves concrètes de l'efficacité thérapeutique de notre produit. La recherche concernant l'utilisation des mycothérapies est très en vogue depuis plusieurs années, principalement dans les pays d'Asie, et aux États-Unis. Notre objectif sera principalement de partager massivement ces informations en Europe et plus particulièrement en France afin de sensibiliser les professionnels de santé aux thérapies complémentaires à base de *Coriolus Versicolor*. Ainsi, certains souhaiteront en savoir plus, et voudront certainement se former aux mycothérapies.



## 5.2 Création d'une application pour les patients

### 5.2.1 Modèles d'autres laboratoires

Le laboratoire MSD a par exemple décidé de créer une série d'applications, toutes disponibles au téléchargement sur IOS et Androïde. (104)

Parmi les applications qu'ils ont conçues, nous pouvons retrouver :

- Une application à destination des professionnels de santé : il s'agit d'une application de référence médicale. Elle regroupe l'étiologie, la physiologie, l'évaluation ainsi que les principaux traitements de chacune des spécialités médicales et chirurgicales. Le contenu de cette application a été rédigé avec l'aide de plus de 350 médecins dans le monde entier.  
Elle est constamment mise à jour en fonction des nouvelles recommandations de prises en charge, ou des nouvelles avancées dans le monde de la recherche. Elle propose des images et des photos afin d'illustrer les pathologies. Elle contient des vidéos pédagogiques, des éditoriaux rédigés par des experts médicaux. Elle dispose de questionnaires permettant de tester son niveau de connaissance et permet également de simuler des cas cliniques.
- Un guide d'obstétrique : disponible uniquement aux Etats-Unis et au Canada, il comprend 99 sujets ainsi qu'une quinzaine de vidéos à destination des professionnels de santé promulguant des soins en obstétrique.
- Une application destinée aux vétérinaires : destinée aux vétérinaires, aux étudiants vétérinaires ainsi qu'aux autres professionnels de la santé animale. Il s'agit de l'application vétérinaire la plus utilisée dans le monde. Elle comprend des milliers de sujets traités par plus de 400 spécialistes en médecine vétérinaire. Elle regroupe l'étiologie, la physiologie, l'évaluation ainsi que les principaux traitements des pathologies affectant les animaux. Elle contient également une section sur la santé des animaux domestiques.

- Une application à destination du grand public : il s'agit d'un outil de référence proposant des informations claires et faciles permettant de comprendre sur des milliers de pathologies, leurs symptômes, leurs diagnostics ainsi que leurs prises en charge. Elle propose des animations illustrant les maladies ainsi que leurs traitements, des questionnaires permettant de tester son niveau de connaissance sur des sujets de santé et un guide d'information sur les médicaments.

Le laboratoire Arrow propose lui aussi une gamme de 3 applications : (105)

- Une application à destination des patients du nom de "aBox Mémo" : elle permet d'améliorer et d'organiser l'observance des traitements (jusqu'à 12 traitements en même temps) au quotidien. Elle propose des rappels programmés afin d'améliorer la compliance des patients à leurs traitements et fonctionne même sans accès à internet. Cette application est directement reliée à la base de données publique de l'ANSM et permet d'identifier facilement vos médicaments et d'accéder rapidement aux leurs notices d'utilisation.
- Une application destinée aux professionnels de santé "aBox Index" : cette application a pour but de faciliter les recherches concernant les médicaments. Elle permet d'accéder rapidement aux correspondances entre un princeps et son générique, afin d'améliorer la substitution. Pour effectuer la recherche, il suffit de scanner la boîte du médicament afin de pouvoir accéder à la liste des correspondances. Les notices d'utilisation sont aussi enregistrées dans la base de données de l'application, et sont continuellement mises à jour.
- L'application Carl'Os pour le grand public : elle permet de calculer les apports nécessaires en Calcium, afin de prévenir des pathologies osseuses (ostéoporose, fracture, ...). Elle vous aide à estimer la quantité de calcium que vous apporte votre alimentation, et propose des fiches d'informations ludiques pour les patients afin de s'informer sur l'ostéoporose, ainsi que les bonnes pratiques recommandées.

### 5.2.2 Rendre patients acteurs de leurs soins : Notre application

La création d'application par les laboratoires pharmaceutiques reste une pratique qui n'est pas encore très répandue. Elle représente donc un véritable atout, et permet de se différencier significativement par rapport à la concurrence bien qu'elle représente un certain coût financier.

L'application que nous avons décidé de générer sera divisée en deux grandes parties. La première sera utilisable par le grand public. Elle sera rédigée avec l'aide de nombreux spécialistes en oncologie du monde entier. Nous y retrouverons, une classification de tous les types de cancers. Pour chacun d'entre eux, il sera possible de consulter des informations sur la prévalence, sur les facteurs de risque ainsi que les facteurs protecteurs. Pour chacun des types cancéreux, seront précisées les méthodes de diagnostics, ainsi que les différentes prises en charge possible (classé par catégorie : chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie, ...). Cette dernière partie sera reliée à la base de données publique de l'ANSM afin qu'elle soit la plus exhaustive possible.

Enfin, une catégorie spéciale sur l'utilisation des médecines complémentaires, en tant que thérapie de soutien sera présente afin de détailler les différents types de prises en charges intégratives. Nous pourrons retrouver pour chacun des traitements pharmacologiques, ou non médicamenteux : une fiche récapitulant leurs effets attendus, leurs potentielles interactions médicamenteuses, leurs effets indésirables (s'ils en ont), ainsi que des liens vers les études scientifiques démontrant leur impact sur la santé des patients.

Cette première grande partie sera illustrée par des photos, et des vidéos expliquant les mécanismes d'actions des cellules cancéreuses, ainsi que celui des différents traitements proposés.

La seconde partie de cette application sera réservée aux patients atteints de pathologies cancéreuses. Elle leur permettra de renseigner la pathologie dont ils souffrent, mais également d'indiquer les traitements qu'ils suivent. Elle proposera des fiches explicatives à destination des patients rédigées par des spécialistes afin de les aider à mieux comprendre leurs pathologies ainsi que leurs traitements (il a été démontré que la compliance à un traitement est supérieure chez les personnes ayant bien assimilé son fonctionnement).

Elle permettra aux patients de programmer des alarmes afin de les aider à ne pas oublier de prendre leurs traitements. Celles-ci pourront être programmées par les membres de la famille pour les personnes ayant des troubles de la mémoire par exemple, et pourront même confirmer à vos proches que vous avez bien pris votre traitement.

Le matin, et le soir votre application vous demandera d'indiquer si vous ressentez des effets secondaires, à la suite de votre prise en charge. Les réponses seront enregistrées et vous permettront lors de vos entretiens avec des professionnels de santé d'être conseillés au mieux dans la prise en charge de ces effets indésirables.

Enfin, pour les personnes décidant de prendre en plus de leurs traitements du **Coriocaps**, l'application vous permettra de nous communiquer à tout moment vos ressentis sur l'utilisation de notre produit ou de partager votre expérience (qu'elles soient positives ou négatives). Pour cela, il vous suffira de scanner un QR code présent sur votre boîte de gélules, en la scannant, vous nous permettrez d'associer votre retour à un numéro de lot en particulier.

Des fiches ainsi que des récapitulatives sur les effets du PSP et du PSK également disponible dans cette section. Ils renverront vers les liens de publications scientifiques ce qui permettra aux patients d'en apprendre plus sur les molécules contenues dans notre produit.

Cette application nous permettra donc de gagner en notoriété auprès du grand public, mais elle nous fournira également énormément de données sur l'utilisation de nos produits. Nous savons que l'un des facteurs limitant l'utilisation du **Coriocaps** en oncologie humaine est le manque de données scientifiques.

Grâce à cette application, nous pourrons ainsi collecter des retours d'expériences, être tenus informés de la survenue d'événements indésirables, et même connaître le ressenti de nos utilisateurs, et cela, de manière quotidienne. En somme, elle nous permettra d'obtenir toutes sortes de données sans que nous n'ayons besoin de financer des études cliniques.

## 5.3 Proposer un plan de formation sur les thérapies complémentaires

### 5.3.1 Création de module pour école de santé humaine

Comme nous avons pu le constater lors de nos entretiens, bien souvent les professionnels de santé trouvent que leurs niveaux de formations concernant les thérapies complémentaires sont insuffisants. Mais ils font face à une hausse des demandes concernant ce type de prises en charge, et cela, dès l'obtention de leurs diplômes.

Il pourrait être intéressant de rajouter un module de formation sur les thérapies complémentaires ; cependant les programmes de formation des étudiants sont souvent lourds, et très chargés. Il faut donc trouver d'autres moyens de transmettre ces connaissances, tout en respectant les plans de formation des étudiants.

L'ajout d'une option, dans les cursus semblerait être une bonne idée, car seuls les étudiants vraiment motivés et intéressés pourraient suivre cet enseignement. Néanmoins, afin de pouvoir exister, ces options doivent être sollicitées par un certain nombre d'étudiants, sinon les classes ne sont pas ouvertes. En décidant de se focaliser sur cette idée, nous prenons le risque de ne pas pouvoir l'enseigner du tout.

Des associations étudiantes des facultés et des écoles de santé organisent souvent des soirées de formation, concernant des thèmes très précis en collaboration avec des laboratoires. Ce sont des moments d'échanges conviviaux qui permettent aux industriels de faire connaître leurs produits aux futurs professionnels de santé, tout en les formant à leurs utilisations.

Il pourrait donc être pertinent de s'associer à d'autres laboratoires ayant une expertise approfondie dans des domaines autres que la mycothérapie parmi les thérapies complémentaires afin de créer un module de formation complet sur ce type de prise en charge.

Cela permettrait de ne pas se focaliser uniquement sur le thème de la mycothérapie, et donc d'obtenir une plus grande visibilité auprès des étudiants. De plus, une association entre différents laboratoires donnerait une plus grande crédibilité au discours prononcé, car il ne ferait pas l'apologie d'une seule gamme de produits.

Il faudrait donc créer un cycle de formation destiné aux étudiants en santé, qui pourrait même être rediffusé en France afin de sensibiliser un maximum d'individus aux thérapies complémentaires et à leurs usages en oncologie.

### 5.3.2 Création d'e-learning interactifs

Ensuite, nous avons essayé de trouver une solution afin de former les professionnels de santé ayant déjà achevé leur parcours académique et ne souhaitant réaliser pas de D.U (Diplôme universitaire) ou de D.I.U. (Diplôme Inter Universitaire). En effet, ce sont des méthodes de formations très chronophages et pouvant nécessiter des déplacements. Ainsi, nous en sommes venus à la conclusion que les formations en distanciel restent une piste à privilégier.

Une option permettant de promouvoir l'usage des mycothérapies en France, serait la création de formation à réaliser en ligne. Pour cela, nous pourrions nous associer à un organisme proposant des services aux professionnels de santé afin de créer un e-learning sur l'utilisation des médecines complémentaires pour les patients atteints de cancer.

Bien que ce thème ne rentre pas dans les objectifs DPC des professionnels de santé, cela ne les empêche pas de vouloir se former à ces méthodes qui sont de plus en plus populaires.

L'e-learning est un outil qui se démocratise depuis plusieurs années, mais qui a été mis en avant pendant la crise de COVID-19. C'est une méthode permettant de se former à son rythme, sans avoir à se déplacer qui a su séduire de nombreux praticiens.

Il serait donc intéressant de réaliser un e-learning ayant pour thème "la prise en charge des patients atteints de pathologies cancéreuses à l'aide de thérapies complémentaires". Il pourrait se diviser en plusieurs modules : un premier traitant de la phytothérapie, un deuxième abordant le thème de la mycothérapie, et enfin un troisième présentant des méthodes de prise en charge non médicamenteuses. Cet e-learning permettrait également à l'utilisateur de télécharger des fiches récapitulatives à la fin de chacun des modules, une fois qu'il les aura validés, afin de pouvoir conserver des traces de cet enseignement.

Enfin, une dernière partie pourrait être ajoutée à la fin de cet e-learning afin que les professionnels de santé puissent tester leurs connaissances. Cette partie serait constituée d'une série de cas cliniques, très interactifs afin que les professionnels de santé puissent s'entraîner à proposer ce type de prise en charge à leurs patients, et sachent répondre aux éventuelles questions qu'ils pourraient rencontrer.

Les personnes choisissant de s'inscrire à cet e-learning devront fournir un certain nombre d'informations. Ces informations nous fourniront des datas que nous pourrons analyser par la suite (les noms, prénoms, fonctions, adresse mail, ...). Elles viendront renforcer notre CRM, et cela alimentera nos systèmes de marketing automation.

### 5.3.3 Intégration dans des formation DPC

Bien que les thérapies complémentaires ne fassent pas partie des objectifs DPC des trois prochaines années, elles peuvent être abordées dans certaines formations de manière indirecte ce qui permettrait de les promouvoir, de façon beaucoup plus efficace.

Les formations DPC possèdent un avantage non-négligeable par rapport aux autres formations : le coût de ces formations est pris en charge par l'Opco-EP ou pas l'ANDPC.

Prenons l'exemple des objectifs DPC pour les pharmaciens d'officine. Dans le cadre de l'élargissement de leurs missions au comptoir, les pharmaciens ont désormais la possibilité de réaliser des entretiens pharmaceutiques avec des patients atteints de cancer et étant sous anticancéreux oraux.

Dans le cadre de cette nouvelle mission, l'un des objectifs DPC des trois prochaines années est de former les pharmaciens ainsi que les préparateurs en officine à l'exercice de ces entretiens. Il existe donc des formations sur la "prise en charge des patients atteints sous anticancéreux oraux" ou encore des formations sur la "prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein à l'officine". Elles sont financées par les organismes que nous avons cités précédemment et permettent également de valider l'un des crédits DPC des pharmaciens et des préparateurs.

Il pourrait donc être intéressant, de proposer aux organismes fournissant ces formations de rajouter une partie sur l'utilisation les thérapies de soutiens. En abordant ces thérapies, nous pourrions nous concentrer sur les thérapies complémentaires, biologiques (phytothérapie, mycothérapie, ...) et non biologique (c'est-à-dire non médicamenteuse). Ainsi, nous pourrions promouvoir la mycothérapie ainsi que notre produit auprès des professionnels de santé.

En formant un grand nombre de professionnels de santé, nous augmentons les chances de prescription de nos produits. Comme nous avons pu le voir précédemment, 48% des patients décidant de débuter un traitement à base de complément alimentaire le font suite à une prescription, ou à une recommandation de la part d'un professionnel de santé.

#### 5.4 Création d'un site avec accès exclusif pour professionnels de santé

Enfin, nous allons créer un accès qui sera exclusivement réservé aux professionnelles de santé sur notre site internet. Il nécessitera un code RPPS (il s'agit d'un code de 11 chiffres référençant certaines catégories de professionnels de la santé en France, qui identifie chacun d'entre eux).

Dans cet espace qui leur est dédié, nous mettrons à disposition des replays de l'ensemble des conférences que nous aurons pu donner sur l'utilisation des mycothérapies en santé humaine. Il contiendra également un espace répertoriant les retours que nous aurons pu collecter auprès de nos patients (de manière anonymisée, sous forme de statistiques).

Nous y ajouterons aussi des résumés de chaque nouvelle publication, ainsi que les résultats des nouveaux essais cliniques impliquant les effets du PSP et du PSK en oncologie humaine. Ces résumés seront compilés afin de créer des fiches synthétisant ces études, et ils seront mis à leur disposition pour que les professionnels de santé puissent les conserver.

Il sera également possible de nous contacter via une plateforme, cela permettra de collecter des retours (positifs ou négatifs) de la part des prescripteurs de **Coriocaps**, ou de nous signaler tout problème concernant notre produit.

Ce site nous permettra de gagner en notoriété auprès des professionnels de santé, de les former à l'utilisation des mycothérapies en santé humaine. Il nous aidera également de collecter des données via les retours effectués par les professionnels de santé sur notre site.

De plus, l'utilisation du numéro RPPS nous permettra d'identifier toutes les personnes intéressées par notre produit. En effet, ce numéro nous permet de connaître le nom, le prénom, la fonction ainsi que le lieu d'exercice des personnes se rendant sur notre site internet. Cela pourra encore une fois nous aider à enrichir notre processus de marketing automation.



## Conclusion générale

Depuis plusieurs années, le marché des compléments alimentaires est en pleine expansion. La demande de la part des consommateurs se fait de plus en plus forte, car ils sont à la recherche de nouvelles méthodes permettant de soigner leurs maux. De nombreux patients souhaitent se détourner des médecines plus conventionnelles bien que celles-ci jouent un rôle très important dans la prise en charge de pathologies graves.

L'utilisation de champignons en santé bien qu'elle soit historique reste de nos jours trop peu reconnus en Europe et particulièrement en France. Pourtant, certaines souches de champignons sont à l'origine de médicaments très populaires tels que la Pénicilline, ou la Cyclosporine A qui sont utilisés dans le monde entier. Néanmoins, la mycothérapie reste très populaire dans les pays asiatiques.

Cependant, depuis les années 2000, nous avons pu constater que la recherche autour des propriétés médicinales des champignons s'est intensifiée. En effet, le développement des thérapies douces ont permis de reconsidérer la mycothérapie ainsi que ses différentes applications possibles. Par exemple, en Asie, certains extraits de champignons sont utilisés comme thérapie adjuvante en oncologie, et sont également vendus aux États-Unis comme thérapie de soutien en oncologie.

Ainsi, nous nous sommes demandé : "Pourquoi les mycothérapies (telles que celles à base *Coriolus Versicolor*) ne sont-elles pas plus utilisées en oncologie humaine en France ? Après avoir réalisé une série d'entretiens avec des différents acteurs de la santé, mais également auprès de patients anciennement atteints de cancer, nous avons pu recenser plusieurs facteurs limitant son utilisation en France.

Le manque de preuves scientifiques, la réglementation en vigueur en Europe concernant la mise sur le marché des compléments alimentaires, la composition ainsi que les caractéristiques organoleptiques et enfin l'impact financier des mycothérapies. Ce sont des facteurs devant être pris en compte lors du développement de ces compléments alimentaires et sur lesquels il peut être difficile d'avoir un impact direct à notre niveau.

Néanmoins, la réglementation autour de la communication, l'accès à l'information concernant les mycothérapies ainsi que la formation des professionnels de santé à son utilisation sont des facteurs limitants pourraient être contournés grâce à l'élaboration d'un plan d'action marketing prenant en compte ces différents enjeux.

Le plan d'action marketing que nous avons élaboré, composé de quatre différentes parties, permettait de répondre aux attentes énoncées lors de nos entretiens. En effet, le plan de diffusion de l'information était un moyen de communiquer autour de notre produit sans enfreindre la législation, tout en garantissant un accès à l'information au grand public.

De plus, la création d'une application, permettait la récupération de données afin de pallier au manque de preuves scientifiques tout en garantissant une promotion de notre produit. C'est également une source d'information pour les consommateurs. Enfin, notre plan de formation ainsi que notre site avec un accès exclusif aux professionnels de santé leurs offrent la possibilité d'acquérir des connaissances concernant les thérapies alternatives et plus spécifiquement concernant la mycothérapie.

Ce plan d'action, ainsi que les données que nous avons pu collecter lors de l'élaboration de cette thèse, démontrent néanmoins qu'il y a une forte demande concernant les thérapies complémentaires : la mycothérapie semblerait être un moyen d'y répondre, c'est pourquoi nous pouvons espérer que cette pratique se développe dans les années à venir.

## Bibliographie

1. Tardif A, Darrigol JL. Traité de mycothérapie: tout savoir sur les champignons médicinaux. Escalquen: Dangles éditions; 2021. (Collection Référence).
2. française A. champignon | Dictionnaire de l'Académie française | 9e édition [Internet]. [cité 30 déc 2023]. Disponible sur: <http://www.dictionnaire-academie.fr/article/A9C1561>
3. Britannica Kids [Internet]. [cité 8 août 2024]. taxonomy: the five-kingdom system of classification. Disponible sur: <https://kids.britannica.com/students/assembly/view/195075>
4. chlorophylle - LAROUSSE [Internet]. [cité 30 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/chlorophylle/33517>
5. Classification des cinq royaumes de Whittaker - Critères, avantages et limites [Internet]. 2023 [cité 30 déc 2023]. Disponible sur: <https://microbiologynote.com/fr/classement-des-cinq-royaumes-de-Whittakers/>
6. Définition cytoplasme [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cytoplasme>
7. Biology LibreTexts [Internet]. 2022 [cité 11 août 2024]. 4.3.1: Kingdom Classification According to Whittaker. Disponible sur: [https://bio.libretexts.org/Courses/Prince\\_Georges\\_Community\\_College/PGCC\\_Microbiology/04%3A\\_Microscopy\\_Staining\\_and\\_Classification/4.03%3A\\_Classification\\_and\\_Identification/4.3.01%3A\\_Kingdom\\_Classification\\_According\\_to\\_Whittaker](https://bio.libretexts.org/Courses/Prince_Georges_Community_College/PGCC_Microbiology/04%3A_Microscopy_Staining_and_Classification/4.03%3A_Classification_and_Identification/4.3.01%3A_Kingdom_Classification_According_to_Whittaker)
8. CORDIS | European Commission [Internet]. [cité 11 août 2024]. Comment les cellules de levure se déforment pour se conjuguer. Disponible sur: <https://cordis.europa.eu/article/id/32003-how-yeast-cells-use-shmoos-to-schmooze/fr>
9. EAUX-Ra-MoisissuresEaux.pdf [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Ra-MoisissuresEaux.pdf>
10. Dr Michel Roussel. Les secrets de santé des champignons : Sachez les reconnaître et les utiliser, les incroyables vertus santé, leur aide pour certaines pathologies. Alpen Editions;
11. Secondé JC, Mandorla J. Les champignons de santé et de longévité: guide pratique de mycothérapie. Escalquens: Grancher; 2014.
12. Anatomie d'un champignon : Univers et description [Internet]. Guide des champignons. [cité 30 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.guidedeschampignons.com/anatomie-dun-champignon-univers-et-description/>
13. L'anatomie des champignons [Internet]. [cité 8 août 2024]. Disponible sur: <https://www.kloranobotanical.foundation/la-botanique/dossiers/champignons-et-lichens/lanatomie-des-champignons>
14. GestionEtAdmin. Le mycélium – Biomimicry Europa [Internet]. [cité 30 déc 2023]. Disponible sur: <https://biomimicry.eu/le-mycelium/>
15. Larousse É. humus latin humus sol - LAROUSSE [Internet]. [cité 30 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/humus/59009>
16. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire [Internet]. [cité 30 déc 2023]. La légende du champignon de Paris. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/la->

legende-du-champignon-de-paris

17. Théophraste, successeur d'Aristote, botaniste et auteur des Caractères | Odysseum [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://odysseum.eduscol.education.fr/theophraste-successeur-daristote-botaniste-et-auteur-des-caracteres>
18. Dioscoride (40 - 90) [Internet]. [cité 30 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/dioscoride.htm>
19. corpus\_mort\_de\_claude\_compresse.pdf [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: [https://pegasus-pedagogie.web.ac-grenoble.fr/sites/pegasus-pedagogie.web.ac-grenoble.fr/files/corpus\\_mort\\_de\\_claude\\_compresse.pdf](https://pegasus-pedagogie.web.ac-grenoble.fr/sites/pegasus-pedagogie.web.ac-grenoble.fr/files/corpus_mort_de_claude_compresse.pdf)
20. Champignon du Soleil (Agaricus blazei) ► Découvrez ses Propriétés [Internet]. Hifas da Terra France officiel. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://hifasdaterra.fr/champignons-medicinaux/champignon-du-soleil-agaricus-blazei/>
21. <https://www.passeportsante.net/> [Internet]. 2011 [cité 30 déc 2023]. Le Reishi - Bienfaits, Modes d'utilisation, Posologie, Astuces. Disponible sur: [https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=reishi\\_ps](https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=reishi_ps)
22. Ciesla WM, Nations F and AO of the U. Non-wood Forest Products from Temperate Broad-leaved Trees. Food & Agriculture Org.; 2002. 144 p.
23. <https://www.passeportsante.net/> [Internet]. 2011 [cité 11 août 2024]. Shiitake - Bienfaits, Usages, Posologie, Avis. Disponible sur: [https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=shiitake\\_ps](https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=shiitake_ps)
24. Atelier Herbier Numérique - Rond de sorcière [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: [http://herbier.clg.r.buron.free.fr/fiches/curiosites/rond\\_de\\_sorciere/rond\\_de\\_sorciere.htm](http://herbier.clg.r.buron.free.fr/fiches/curiosites/rond_de_sorciere/rond_de_sorciere.htm)
25. data.bnf.fr [Internet]. [cité 30 déc 2023]. André Dufresnoy (1733-1801). Disponible sur: [https://data.bnf.fr/10392922/andre\\_dufresnoy/](https://data.bnf.fr/10392922/andre_dufresnoy/)
26. Un Regard Détaillé Sur L'Histoire Des Champignons Magiques - Zamnesia [Internet]. 2021 [cité 30 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.zamnesia.fr/content/34-regard-detaille-histoire-champignons-magiques>
27. Canada S. Le LSD [Internet]. 2012 [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/dependance-aux-drogues/drogues-illicites-et-reglementees/lsd.html>
28. Le LSD [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/le-lsd>
29. intracto. Centre Antipoisons Belge. [cité 11 août 2024]. Psilocybes (Psilocybe). Disponible sur: <https://www.centreatipoisons.be/nature/champignons/champignons-toxiques/psilocybes-psilocybe>
30. VIDAL [Internet]. [cité 11 août 2024]. AGARICUS MUSCARIUS Boiron - Parapharmacie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/agaricus-muscarius-3000282.html>

31. intracto. Centre Antipoisons Belge. [cité 11 août 2024]. Amanite phalloïde (Amanita phalloïdes). Disponible sur: <https://www.centreantipoisons.be/nature/champignons/champignons-toxiques/amanite-phallo-de-amanita-phalloïdes>
32. Michel Michelet. Les champignons comestibles et leurs ressemblants toxiques. Liralest Editions Dominique Guéniot;
33. Bolet Satan (rubroletus satanas) : champignon toxique [Internet]. Guide des champignons. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.guidedeschampignons.com/produit/bolet-satan-rubroletus-satanas-champignon-toxique/>
34. intracto. Centre Antipoisons Belge. [cité 11 août 2024]. Bolet Satan (Boletus satanas). Disponible sur: <https://www.centreantipoisons.be/nature/champignons/champignons-toxiques/bolet-satan-boletus-satanas>
35. VIDAL [Internet]. [cité 11 août 2024]. Multiples intoxications aux champignons cet été : rappel des risques, signes et prises en charge. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/14026-multiples-intoxications-aux-champignons-cet-ete-rappel-des-risques-signes-et-prises-en-charge.html>
36. Champignonouf (reconnaissance au – Applications sur Google Play [Internet]. [cité 30 déc 2023]. Disponible sur: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.pingou.champignonouf&hl=fr&gl=US&pli=1>
37. Champignons [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.sfm.u.org/toxin/CHAMPIGN/CHAMPIGN.HTM>
38. <https://www.passeportsante.net/> [Internet]. 2011 [cité 11 août 2024]. Le champignon : légume faible en calories. Disponible sur: [https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=champignon\\_nu](https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=champignon_nu)
39. Paul Stamets, une légende du monde des champignons [Internet]. [cité 30 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.alchimiaweb.com/blogfr/paul-stamets/>
40. Attention aux risques des pratiques de soins « non conventionnelles » [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/attention-aux-risques-des-pratiques-de-soins-non-conventionnelles>
41. DGS. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. [cité 11 août 2024]. Les pratiques de soins non conventionnelles. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/article/les-pratiques-de-soins-non-conventionnelles>
42. cnom\_psn.c.pdf [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: [https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/rapport/4xh6th/cnom\\_psn.c.pdf](https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/rapport/4xh6th/cnom_psn.c.pdf)
43. Karleskind B. Guide pratique des compléments alimentaires. Vergèze: T. Souccar; 2013.
44. Becker A, Chaix C. La nature est votre meilleur médicament. Paris: Éditions les Liens

qui libèrent; 2019.

45. LIBRARY AMP. Science Photo Library. [cité 11 août 2024]. Penicillium notatum fungus in culture - Stock Image - B250/0128. Disponible sur: <https://www.sciencephoto.com/media/13305/view/penicillium-notatum-fungus-in-culture>
46. CultureSciences-Chimie [Internet]. [cité 11 août 2024]. La pénicilline I - Découverte d'un antibiotique. Disponible sur: <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-organique/chimie-pharmaceutique/la-penicilline-i-decouverte-d-un-antibiotique>
47. How fungi will save the world | Kew [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.kew.org/read-and-watch/how-fungi-will-save-world>
48. VIDAL [Internet]. [cité 11 août 2024]. Ciclosporine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ciclosporine-4024.html>
49. Bouarfa M, Pensé-Lhéritier AM. Conception des compléments alimentaires: marché, développement, réglementation et efficacité. Paris: Lavoisier-Tec & doc; 2016.
50. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. [cité 11 août 2024]. Compléments alimentaires. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/denrees-alimentaires/article/complements-alimentaires>
51. Liste des compléments alimentaires déclarés — Ministère de l'Économie, des Finances et de la Souveraineté industrielle et numérique [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: [https://data.economie.gouv.fr/explore/dataset/liste-des-complements-alimentaires-declares/information/?disjunctive.autres\\_ingredients&disjunctive.objectif\\_effet](https://data.economie.gouv.fr/explore/dataset/liste-des-complements-alimentaires-declares/information/?disjunctive.autres_ingredients&disjunctive.objectif_effet)
52. Nouveaux aliments | EFSA [Internet]. 2024 [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/novel-food>
53. Medicinal Mushrooms and Cancer Clinical Trials [Internet]. Myko San. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://mykosan.com/medicinal-mushrooms-cancer-clinical-trials/>
54. Reishi | Traditional Medicinals [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.traditionalmedicinals.com/blogs/herb-library/reishi>
55. Le ou les cancers ? - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Le-ou-les-cancers>
56. Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
57. Glossary:Standardised death rate (SDR)/fr [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Glossary:Standardised\\_death\\_rate\\_\(SDR\)/fr](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Glossary:Standardised_death_rate_(SDR)/fr)
58. Pr Philippe Giraud, Pr Jean Trédaniel. Collège National des Enseignants en Cancérologie (CNEC). Med-Line Editions;
59. Epidémiologie des cancers - Les chiffres du cancer en France [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du->

cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers

60. Comment prévenir au mieux les cancers ? - Réduire les risques de cancer [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Comment-prevenir-au-mieux-les-cancers>
61. Tabac - Réduire les risques de cancer [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Tabac>
62. Alcool - Réduire les risques de cancer [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Alcool>
63. Alimentation - Réduire les risques de cancer [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Alimentation>
64. Surpoids et obésité - Réduire les risques de cancer [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Surpoids-et-obesite>
65. Réduire les risques de cancer - Comprendre, prévenir, dépister [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer>
66. Gustave Roussy [Internet]. [cité 11 août 2024]. Epidémiologie et prévention. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/epidemiologie-et-prevention>
67. Vaccination contre les cancers HPV - Réduire les risques de cancer [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Vaccination-contre-les-cancers-HPV>
68. Cycle cellulaire et dysfonctionnement de la cellule - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Cycle-cellulaire-et-dysfonctionnement-de-la-cellule>
69. Étapes de la cancérogénèse Source : Adaptée de l'article de Béliveau &... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Etapes-de-la-cancerogenese-Source-Adaptee-de-larticle-de-Beliveau-Gingras-2007\\_fig1\\_354544422](https://www.researchgate.net/figure/Etapes-de-la-cancerogenese-Source-Adaptee-de-larticle-de-Beliveau-Gingras-2007_fig1_354544422)
70. Oncogène et proto-oncogène — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/evolution/accompagnement-pedagogique/accompagnement-au-lycee/premiere-2019/variations-genetiques-et-sante/alterations-du-genome-et-cancerisation/alteration-du-genome-et-cancerisation/oncogene-et-proto-oncogene>
71. What is the difference between necrosis and apoptosis? [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ptglab.com/news/blog/what-is-the-difference-between-necrosis-and-apoptosis/>

72. Poupard N. Conception de polysaccharides sulfatés inhibiteurs de l'héparanase pour le traitement de l'angiogénèse tumorale. 2017.
73. Razungles J, Cavallès V, Jalaguier S, Teyssier C. L'effet Warburg - De la théorie du cancer aux applications thérapeutiques en oncologie. *médecine/sciences*. 1 nov 2013;29(11):1026-33.
74. Narni-Mancinelli É, Ugolini S, Vivier É. Les cellules natural killer - Adaptation et mémoire dans le système immunitaire inné. *médecine/sciences*. 1 avr 2013;29(4):389-95.
75. ResearchGate [Internet]. [cité 11 août 2024]. Figure 13 : Caractéristiques phénotypiques des cellules cancéreuses Les... Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Caracteristiques-phenotypiques-des-cellules-cancereuses-Les-caracteristiques-des\\_fig12\\_324121784](https://www.researchgate.net/figure/Caracteristiques-phenotypiques-des-cellules-cancereuses-Les-caracteristiques-des_fig12_324121784)
76. Dans quels cas a-t-on recours à la chirurgie ? - Traitements [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chirurgie>
77. Le curage ganglionnaire total - Chirurgie [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Chirurgie/Le-curage-ganglionnaire-total>
78. Qu'est-ce que la radiothérapie ? - Traitements [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie>
79. Qu'est-ce que l'hormonothérapie - Traitements [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Hormonotherapie>
80. Médecine de précision : thérapies ciblées et immunothérapie spécifique - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Medecine-de-precision>
81. Immunothérapie, la nouvelle frontière ? [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/immunotherapie-la-nouvelle-frontiere>
82. Coriolus | Coriolus versicolor | Mycothérapie | Polyporacées [Internet]. Naturopathe Nantes. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://nantes-naturopathe.fr/solution/coriolus/>
83. Habtemariam S. Trametes versicolor (Synn. Coriolus versicolor) Polysaccharides in Cancer Therapy: Targets and Efficacy. *Biomedicine*. 25 mai 2020;8(5):135.
84. Lam CS, Cheng LP, Zhou LM, Cheung YT, Zuo Z. Herb-drug interactions between the medicinal mushrooms Lingzhi and Yunzhi and cytotoxic anticancer drugs: a systematic review. *Chin Med*. 2020;15:75.
85. Huang R, Zhang J, Liu Y, Hao Y, Yang C, Wu K, et al. Immunomodulatory effects of polysaccharopeptide in immunosuppressed mice induced by cyclophosphamide. *Mol Med Rep*. août 2013;8(2):669-75.
86. Chu KKW, Ho SSS, Chow AHL. Coriolus versicolor: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. *J Clin Pharmacol*. sept 2002;42(9):976-84.



87. 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.
88. 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.
89. Antunes JP. Mycothérapie: de son usage traditionnel à ses perspectives d'utilisation en pharmacie.
90. Ohwada S, Kawate S, Ikeya T, Yokomori T, Kusaba T, Roppongi T, et al. Adjuvant therapy with protein-bound polysaccharide K and tegafur uracil in patients with stage II or III colorectal cancer: randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum.* août 2003;46(8):1060-8.
91. Myko San [Internet]. [cité 30 déc 2023]. Medicinal Mushrooms and Cancer Clinical Trials. Disponible sur: <https://mykosan.com/medicinal-mushrooms-cancer-clinical-trials/>
92. FDA Approves Bastyr Turkey Tail Trial for Cancer Patients | Bastyr University [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://bastyr.edu/about/news/fda-approves-bastyr-turkey-tail-trial-cancer-patients>
93. Mushrooms (PDQ®) - NCI [Internet]. 2016 [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/mushrooms-pdq>
94. Food and Feed Information Portal Database | FIP [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/food/food-feed-portal/screen/home>
95. La Place des Extraits Fongiques en Oncologie [Internet]. Hifas da Terra France officiel. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://hifasdaterra.fr/oncologie/>
96. Versikor500® [Internet]. [cité 30 déc 2023]. Versikor500® | Aliment complémentaire riche PSP pour chiens et chats. Disponible sur: <http://versikor500.com/>
97. Brown DC, Reetz J. Single Agent Polysaccharopeptide Delays Metastases and Improves Survival in Naturally Occurring Hemangiosarcoma. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2012;2012:384301.
98. Claude G. Scribbr. 2019 [cité 30 déc 2023]. L'entretien semi-directif : définition, caractéristiques et étapes. Disponible sur: <https://www.scribbr.fr/methodologie/entretien-semi-directif/>
99. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2020 [cité 11 août 2024]. Que sont les nouveaux aliments et ingrédients alimentaires (novel foods) ? Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-nouveaux-aliments-et-ingr%C3%A9dients-alimentaires-novel-foods>
100. Médicaments et tiers payant : prise en charge | ameli.fr | Assuré [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/rhone/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/remboursement-medicaments-tiers-payant>
101. Le DPC | Agence DPC [Internet]. [cité 30 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.agencedpc.fr/le-dpc-en-pratique>

102. Qu'est-ce que le content marketing et comment faire ? [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://blog.hubspot.fr/marketing/content-marketing-information>
103. Marketing automation : qu'est-ce que c'est et comment faire ? [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://blog.hubspot.fr/marketing/marketing-automation>
104. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 30 déc 2023]. Applications mobiles. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/resourcespages/mobileapps>
105. Laboratoire Arrow [Internet]. [cité 30 déc 2023]. Application santé Abox mémo. Disponible sur: <https://www.laboratoire-arrow.com/votre-sante/e-sante/abox-memo>

## Annexes

### Annexe n°1 : Guide Entretiens Semi-directifs :

#### Introduction :

Pouvez-vous vous présenter s'il vous plaît ?

Pouvez-vous décrire votre parcours ?

#### I) Les thérapies complémentaires :

Comment définiriez-vous les thérapies complémentaires / alternatives ?

Comment jugeriez-vous votre niveau de connaissance concernant les thérapies complémentaires / alternatives ?

Quel rôle a joué votre formation initiale dans l'acquisition de ses connaissances ?

Ou : Quel rôle a joué votre praticien dans l'acquisition de ses connaissances ?

Quelle opinion avez-vous des thérapies complémentaires / alternatives ?

Pourquoi ?

Quels types de thérapies complémentaires utilisez-vous, et à quelle fréquence les utilisez-vous dans le cadre professionnel et/ou personnel ?

Pourquoi ?

#### II) Les mycothérapies :

Selon vous, que signifie le terme "mycothérapie" ?

Est-ce la première fois que vous l'entendez ?

Si non, dans quel cadre l'avez-vous déjà entendu / utilisé ?

Y a-t-il des raisons pour lesquelles l'utilisation de champignon en santé humaine et/ou animale pourrait vous surprendre ?

Selon vous, quel pourrait être les différentes indications des mycothérapies en santé humaine et/ou animale ?

## II) Les mycothérapies en oncologie humaine et animale :

Que savez-vous de l'utilisation des mycothérapies en oncologie humaine et/ou animale ?

Comment avez-vous acquis ces différentes connaissances ?

Quelle opinion avez-vous de l'utilisation des mycothérapies en oncologie humaine et/ou animale ?

Pourquoi ?

Seriez-vous intéressé pour en apprendre davantage sur l'utilisation des mycothérapies en oncologie ?

Si non, pourquoi ?

Si oui, comment feriez-vous ?

Selon vous, quels sont les facteurs limitants l'utilisation des mycothérapies en oncologie en France, et pourquoi ?

### Questions optionnelles :

*Pour une patiente :* Si nous vous proposons de compléter votre traitement par un produit issu de champignon, quelle serait votre réaction ?

Pourquoi ?

*Pour un prescripteur :* Avez-vous déjà proposé une mycothérapie à un patient ?

Quelle était sa réaction ?

## **Synthèses des entretiens semi-directifs :**

### **Annexe n°2 : Entretien n°1 : David Balayssac**

#### **Comment définiriez-vous les thérapies complémentaires ou alternatives ?**

Thérapies hors médicaments, incluant compléments alimentaires, phytothérapie, aromathérapie, homéopathie, et thérapies non pharmacologiques comme le yoga et la sophrologie.

#### **Comment évaluez-vous votre niveau de connaissance des thérapies alternatives ?**

Ne pars pas de zéro, mais je ne suis pas un expert. Nous avons récemment publié sur l'automédication pendant et après le cancer, mais il y a encore beaucoup à explorer. Les définitions internationales sont parfois larges, incluant des thérapies non pharmacologiques.

#### **Quel rôle a joué votre formation initiale dans l'acquisition de ces compétences ?**

Formation en pharmacie et études de toxicologie est cruciale. Mis à part les médecins et pharmaciens, je doute qu'il existe d'autres niveaux de diplôme avec cette connaissance approfondie.

#### **Pensez-vous que cette vision globale est assez approfondie pour les thérapies alternatives dans le cursus initial ?**

En pharmacie, c'est assez approfondi, mais peut-être moins pour les thérapies alternatives non biologiques. Il y a place pour approfondir.

#### **Quelle est votre opinion des thérapies complémentaires et alternatives ?**

Elles ont leur place dans le parcours de soins, mais doivent être encadrées. Les professionnels de santé doivent être informés des pratiques des patients, et il est crucial d'évaluer le ratio bénéfice-risque de ces stratégies.

#### **Quel type de thérapie complémentaire alternative utilisez-vous dans votre travail ou personnellement ?**

Aucune à titre personnel, dans le passé, a travaillé sur des compléments alimentaires pour traiter des douleurs chez l'animal, mais les résultats chez l'homme sont encore à confirmer.

#### **Les compléments alimentaires vous semblent-ils intéressants ?**

Non, sauf en cas de carence démontrée, et une conviction que l'alimentation équilibrée ainsi qu'un mode de vie sain suffit.

#### **Parlons maintenant des mycothérapies. Savez-vous ce que signifie le terme mycothérapie ?**

Oui, c'est une thérapie à base de champignons.

#### **Selon vous, quelles pourraient être les indications des champignons en santé humaine ou animale ?**

Cela dépend des caractéristiques thérapeutiques des champignons, de leurs extraits ou de composés chimiques.

**Que savez-vous sur l'utilisation potentielle des mycothérapies en oncologie ?**

Ne sais rien à ce sujet. L'utilisation des champignons devrait être démontrée avec clarté en termes de bénéfices et de risques.

**Quelle opinion auriez-vous des mycothérapies en oncologie humaine ?**

Neutre, mais nécessité de démontrer l'efficacité et de contrôler les risques.

**Quels facteurs pourraient limiter l'utilisation des mycothérapies en France ?**

La nécessité de prouver l'efficacité, passer par des autorités régulatrices, et démontrer une maîtrise du risque.

**Comment aimeriez-vous en apprendre davantage sur les mycothérapies ?**

À travers la littérature scientifique.

**Pourquoi selon vous les mycothérapies ne sont pas plus utilisées en France ?**

La nécessité de démontrer l'efficacité, les obstacles réglementaires et la recherche de l'équilibre bénéfice-risque.

**Seriez-vous intéressé à en apprendre davantage sur l'utilisation des mycothérapies ?**

Non, sauf si cela concerne la douleur.

**Comment devrait-on contrôler les risques liés à l'utilisation des mycothérapies ?**

En démontrant l'efficacité, en surveillant les autorités régulatrices, et en garantissant une maîtrise des risques acceptables.

**Pourriez-vous proposer des options de mycothérapie aux patients ?**

N'est ni pour, ni contre. Ne se fie qu'aux résultats démontré lors de l'utilisation ou de la prise d'un médicament ou complément. Même si ces résultats sont dû à un effet placebo, il met en avant la grande valeur qu'à cet effet sur le bien qu'apporte un produit à un patient tant que le produit ne présente pas d'effet indésirable.

## **Annexe n°3 : Entretien n°2 : Caroline Peyrode**

### **Pouvez-vous expliquer comment vous définissez les thérapies complémentaires et alternatives ?**

Les thérapies complémentaires et alternatives sont des produits ou techniques en dehors du domaine pharmaceutique. Il y a une distinction importante entre les médicaments et les compléments alimentaires, souvent confondus par les patients. Les compléments alimentaires ne bénéficient pas toujours d'une qualité pharmaceutique, ce qui peut être problématique, surtout pour les patients sous chimiothérapie.

### **Quel est votre niveau de connaissance concernant les thérapies complémentaires et alternatives ?**

Niveau de connaissance se concentre principalement sur le plan réglementaire, notamment sur la réglementation des compléments alimentaires à base de plantes et des dispositifs médicaux. Elle donne des cours à ce sujet, mais ma connaissance des produits spécifiques et des substances actives est limitée.

### **Comment avez-vous acquis vos connaissances sur ces thérapies au cours de votre formation ?**

Sa formation initiale en pharmacie ne couvrait pas suffisamment les compléments alimentaires et les dispositifs médicaux. Elle a approfondi ses connaissances en participant à des associations et congrès, et en se tenant informée des évolutions réglementaires.

### **Quelle est votre opinion sur les thérapies complémentaires et alternatives ?**

Trouve que certaines pourraient être intéressantes, mais est consciente des risques liés à la qualité variable des compléments alimentaires. Le manque de conseil pharmaceutique peut être préoccupant, surtout pour les patients sous traitement de chimiothérapie.

### **Que savez-vous du terme "mycothérapie" ?**

Connais le terme, mais n'a pas approfondi ses connaissances sur les champignons. Son domaine d'expertise se concentre davantage sur les pathologies du cartilage et les molécules issues de la synthèse chimique.

### **Si des études démontrent l'efficacité d'une molécule comme le polysaccharopeptide (PSP) issu du champignon *Coriolus versicolor*, seriez-vous intéressée ?**

Oui, cela l'intéresserait, en tant que scientifique, d'explorer des études cliniques sur le PSP. Cependant, en tant que pharmacienne, elle ne proposerait rien à un patient sans avis médical, surtout dans le contexte délicat du cancer.

### **Quels facteurs limiteraient l'utilisation de ces thérapies en France ?**

Les coûts liés aux techniques d'extraction, les études cliniques nécessaires, et la variabilité de l'intérêt thérapeutique en fonction des types de tumeurs seraient des facteurs limitants, principalement liés à des considérations financières.

**En tant que pharmacienne, proposeriez-vous ce type de thérapie à un client convaincu de ses effets ?**

En tant que pharmacienne, elle ne proposera rien sans avoir accès au dossier clinique du patient. La prudence est de mise, surtout en présence de patients sous traitement de chimiothérapie.

**Comment préféreriez-vous en apprendre davantage sur ces thérapies ?**

En tant qu'enseignante-chercheuse, elle privilégiera l'accès à des études cliniques référencées, particulièrement sur des moteurs de recherche scientifique tels que PubMed.



### **Annexe n°4 : Entretien n°3 : Jacques-Olivier Bay**

#### **Comment définiriez-vous les thérapies complémentaires ou alternatives ?**

Fait référence aux thérapeutiques complémentaires autorisées, avec inclusion de l'oncogériatrie, de la psycho-oncologie, de la nutrition, et de l'assistance sociale. Les approches moins reconnues, telles que la réflexologie plantaire, sont également considérées comme complémentaires.

#### **Comment évaluez-vous vos connaissances sur les thérapies complémentaires ou alternatives ?**

Pas très approfondie, manque de formation formelle. Distinction entre complémentaire (ajout à d'autres traitements) et alternative (remplacement d'autres traitements).

#### **Votre formation académique a-t-elle joué un rôle important dans vos connaissances sur ces thérapies ?**

Non, sauf pour les prises en charge complémentaires spécifiques aux soins de support identifiés par les plans de cancer.

#### **Quelle est votre opinion sur les thérapies complémentaires ou alternatives ?**

Neutre, mais reconnaît leur utilité. Il souligne les problèmes d'accessibilité et de financement.

#### **Seriez-vous favorable à l'utilisation de compléments alimentaires à base de champignons en oncologie ?**

Pas d'opinion spécifique. Leur utilisation peut être considérée si bien étudiée, mais préoccupations financières liées à leur accessibilité.

#### **Avez-vous déjà entendu parler du terme "mycothérapie" ?**

Non, première fois qu'il en entend ce terme.

#### **Pourriez-vous percevoir l'utilisation de champignons à des fins thérapeutiques comme étrange en santé humaine ou animale ?**

Non, mais des questions se posent en raison de complications infectieuses possibles chez les patients immunodéprimés.

#### **Connaissez-vous des indications pour l'utilisation de mycothérapie en oncologie ?**

Non, pas spécifiquement comme traitement complémentaire ou alternatif en oncologie.

#### **Seriez-vous intéressé à en apprendre davantage sur l'utilisation de mycothérapie en oncologie ?**

Intéressé, mais nécessite plus d'information sur les produits spécifiques.

#### **Pensez-vous qu'il y a des facteurs limitant l'utilisation des mycothérapies en oncologie en France ?**

Aucune réserve si l'efficacité est démontrée par des essais thérapeutiques.

#### **Dans l'hypothèse où des preuves suffisantes seraient fournies, seriez-vous enclin à proposer des mycothérapies à vos patients, même si elles ne sont pas remboursées ?**

A plusieurs conditions : démonstration rigoureuse d'efficacité, autorisation officielle et remboursement, sinon gênant de recommander des dépenses non remboursées.

## **Annexe n°5 : Entretien n°4 : Emmanuel Clou**

### **Comment définiriez-vous les thérapies dites complémentaires ou alternatives ?**

Les thérapies complémentaires ou alternatives sont perçues comme une aide et un soutien dans le traitement en oncologie, offrant aux patients une autonomie psychologique. Elles sont considérées comme importantes moralement, en particulier pour les patients atteints de cancer, mais potentiellement utiles pour tous les patients. Ces approches sont décrites comme des supports et des aides.

### **Comment jugeriez-vous votre niveau de connaissance concernant les thérapies complémentaires ?**

Son niveau de connaissance est évalué comme moyen. Bien qu'elle ait suivi des formations et des diplômes universitaires, la diversité et les contradictions des informations dans ce domaine rendent difficile l'atteinte d'une expertise totale. L'expérience pratique et la compréhension des différents profils de patients sont considérées comme plus utiles que la formation théorique.

### **Comment envisagez-vous l'utilisation des thérapies complémentaires dans le cadre professionnel, compte tenu de votre niveau de connaissance ?**

L'utilisation des thérapies complémentaires est abordée avec prudence. Il est souligné que la décision d'utiliser ces thérapies dépend de la pathologie, des interactions médicamenteuses et du profil du patient. L'idée d'évaluer les bénéfices et les risques est présentée comme cruciale, et il est suggéré de considérer les formations pratiques, les diplômes universitaires, et les outils comme des moyens d'approfondir les connaissances.

### **Comment votre parcours académique en pharmacie a-t-il contribué à vos connaissances des thérapies complémentaires ?**

Son parcours académique purement pharmaceutique est jugé comme insuffisant. Les connaissances acquises à la faculté ne couvrent pas adéquatement les thérapies complémentaires, obligeant à une formation supplémentaire pour mieux aider les patients. Le niveau de formation à la faculté est critiqué comme étant trop limité.

### **Comment envisagez-vous l'utilisation des thérapies complémentaires dans le cadre professionnel, compte tenu de votre niveau de connaissance ?**

L'utilisation des thérapies complémentaires est abordée avec prudence. Il est souligné que la décision d'utiliser ces thérapies dépend de la pathologie, des interactions médicamenteuses et du profil du patient. L'idée d'évaluer les bénéfices et les risques est présentée comme cruciale, et il est suggéré de considérer les formations pratiques, les diplômes universitaires, et les outils comme des moyens d'approfondir les connaissances.

### **Avez-vous rencontré des personnes ayant suivi le cursus officine et qui ont donné des conseils spécifiques ?**

N'a pas rencontré de telles personnes et souligne la nécessité pour les pharmaciens d'approfondir leurs connaissances par des formations complémentaires.

**Avez-vous déjà été confrontée à des patients ayant effectué des recherches sur des thérapies complémentaires et en ont discuté lors d'un entretien ?**

Oui, il est mentionné que les patients sont de plus en plus attentifs à leur santé, probablement en raison de la médiatisation et de l'influence des réseaux sociaux. Les patients posent des questions sur les interactions médicamenteuses et demandent des avis sur les thérapies complémentaires, signalant un changement d'attitude au fil des années.

**Quel est votre objectif principal concernant l'utilisation des thérapies complémentaires ?**

Insiste sur l'importance d'évaluer les bénéfices et les risques, soulignant la nécessité de considérer les interactions médicamenteuses et les spécificités des patients.

**Utilisez-vous personnellement des thérapies complémentaires ?**

N'utilise pas fréquemment ces thérapies mais peut les recommander occasionnellement en fonction des besoins du patient.

**Avant cet entretien, connaissiez-vous le terme "mycothérapie" ?**

Elle mentionne son manque de connaissances sur la mycothérapie et évoque une expérience où une patiente lui a parlé de l'utilisation de champignons. Il s'agissait en effet du *Coriolus Versicolor*. Elle exprime un intérêt à en apprendre davantage sur la mycothérapie.

**Seriez-vous intéressée à en apprendre davantage sur les mycothérapies en oncologie ?**

L'intérêt pour l'apprentissage des mycothérapies en oncologie est exprimé. La répondante préférerait des formations pratiques sur deux à trois jours, des diplômes universitaires et des sessions pratiques. Elle mentionne également l'utilité d'une web-formation avec des aspects pratiques, tels que des cas concrets.

**Pourriez-vous envisager de proposer des mycothérapies à vos patients, et quels facteurs influenceraient cette décision ?**

Elle indique qu'elle serait réticente à proposer de prime abord des mycothérapies à ses patients. Elle souligne la nécessité de lire les études et évaluer les effets potentiels avant de recommander ces thérapies. La proposition serait envisageable uniquement si le patient exprime un intérêt ou pose des questions à ce sujet.

**Pensez-vous qu'il serait approprié de fournir de la documentation sur les mycothérapies aux patients intéressés ?**

Elle n'a jamais fourni de documentation aux patients, mais elle n'exclut pas cette possibilité. Elle indique qu'il serait possible de partager des brochures ou des résumés simples pour informer les patients sur les caractéristiques des mycothérapies.

**Quels sont, selon vous, les facteurs qui pourraient limiter l'utilisation des mycothérapies en France ?**

Elle mentionne le manque de recherche et d'essais cliniques sur les mycothérapies, les interactions médicamenteuses mal documentées, et l'absence de données concrètes sur l'efficacité de ces thérapies comme des facteurs limitants. Elle souligne le besoin d'essais cliniques pour évaluer l'efficacité des mycothérapies et encourage les laboratoires à s'investir dans ce domaine.

## **Annexe n°6 : Entretien n°5 : Alain Tardif**

### **Comment est-ce que vous décririez les thérapies complémentaires et alternatives ?**

Préfère le terme "thérapie complémentaire" à "alternative" et souligne l'importance de l'intégration dans une approche globale de la santé. Il insiste sur le fait que ces thérapies devraient être complémentaires aux traitements médicaux conventionnels.

### **Comment est-ce que vous jugeriez votre niveau de connaissance concernant ce type de thérapie ?**

Expert avec une expérience significative dans le domaine. Son expertise est le résultat d'une combinaison de sa formation en agronomie ainsi que de sa formation en naturopathie, de son expérience en ingénierie agricole, et de son intérêt précoce pour la botanique et la mycologie.

### **Quel rôle a joué votre formation initiale dans l'acquisition de ces connaissances ?**

Sa formation initiale en agronomie et ingénierie agricole a jeté les bases de ses connaissances. Cependant, son intérêt précoce pour la botanique et la mycologie a été déterminant dans son parcours vers la mycothérapie.

### **Quelle opinion avez-vous des thérapies complémentaires ?**

Alain Tardif a une opinion positive des thérapies complémentaires, soulignant l'importance de les considérer dans un contexte intégratif. Il insiste sur le fait qu'elles ne doivent pas être perçues comme des substituts aux traitements médicaux traditionnels, mais plutôt comme des compléments.

### **Quel type de thérapie complémentaire utilisez-vous dans le cadre personnel et professionnel ?**

Alain Tardif utilise principalement la mycothérapie dans le cadre professionnel et personnel. Il considère les champignons médicinaux comme des alliés précieux dans le maintien de la santé.

### **Quand avez-vous entendu parler pour la première fois du terme "mycothérapie" ?**

Il a entendu parler du terme "mycothérapie" pour la première fois dans les années 90, après avoir déjà une passion pour les champignons médicinaux. Cette découverte a renforcé son intérêt pour les applications médicinales des champignons.

### **Initialement, y a-t-il eu des raisons pour lesquelles l'utilisation des champignons aurait pu vous surprendre ou vous arrêter ?**

Initialement, il n'y avait pas de raisons particulières pour lesquelles l'utilisation des champignons aurait pu le surprendre ou l'arrêter. Son intérêt préexistant pour les champignons a facilité son acceptation des applications médicinales.

### **Comment avez-vous acquis vos connaissances en oncologie pour les mycothérapies ?**

Il a acquis ses connaissances en oncologie par des recherches personnelles et la consultation d'articles scientifiques sur PubMed. Sa démarche est fondée sur une recherche rigoureuse pour garantir l'efficacité et la sécurité des traitements.

**Si vous souhaitiez en apprendre davantage sur les mycothérapies en oncologie, quel type de support ou de manière vous intéresserait particulièrement ?**

Difficulté présente pour trouver des informations spécifiques sur PubMed et serait intéressé par des supports plus accessibles. Il suggère que des ressources pédagogiques claires et accessibles seraient bénéfiques pour une compréhension approfondie.

**Quelles sont les réactions de vos patients lorsque vous proposez des utilisations de mycothérapie en oncologie ?**

Les patients qui consultent pour la mycothérapie en oncologie sont généralement déjà convaincus. Cependant, certains peuvent avoir des appréhensions, et Alain Tardif aborde ces cas avec compréhension, n'insistant pas si le patient n'est pas à l'aise.

**Lorsque ces patients décident d'utiliser la mycothérapie, y a-t-il des outils que vous aimeriez avoir pour faciliter leur compréhension ou adhésion au traitement ?**

Pour les patients avec des réticences, Alain Tardif n'insiste pas et propose d'autres approches. Il souligne que ceux déjà intéressés n'ont pas besoin d'outils supplémentaires, mais des ressources éducatives claires pourraient être bénéfiques pour ceux qui cherchent à mieux comprendre la mycothérapie en oncologie.

**Selon vous, quels sont les facteurs limitants l'utilisation des mycothérapies en oncologie en France ?**

Il pense que les facteurs limitants seraient surtout financiers. Il évoque le fait qu'utiliser la mycothérapie reviendrait moins cher que des chimiothérapies et que ce serait une perte d'argent pour les lobbies de la santé.

## **Annexe n°7 : Entretien n°6 : Franck Floch**

### **Comment définiriez-vous les thérapies complémentaires ou alternatives ?**

Distingue les thérapies alternatives, qui remplacent les traitements conventionnels, des approches complémentaires, qui s'ajoutent à ces traitements. Il évoque les différentes options conventionnelles en oncologie.

### **Comment jugeriez-vous votre niveau de connaissance sur les thérapies complémentaires ?**

Estime son niveau de connaissance faible en raison du manque de formation lors de ses études vétérinaires, axées sur la médecine fondée sur les preuves.

### **Quel rôle a joué votre formation initiale dans l'acquisition de compétences en thérapies complémentaires ?**

Indique que sa formation initiale a joué un rôle très limité, soulignant le besoin de formation post-universitaire.

### **Quelle opinion avez-vous des thérapies complémentaires ou alternatives, et pourquoi ?**

Exprime une opinion favorable, soulignant la demande des propriétaires et l'importance de rester informé tout en évitant les excès.

### **Quel type de thérapie complémentaire utilisez-vous et à quelle fréquence ?**

Utilise principalement les acides gras oméga-3, le Coriolus versicolor (Versicor 500), et parfois l'huile de CBD dans le cadre professionnel. Il n'utilise aucune thérapie complémentaire personnellement.

### **Est-ce que vous savez ce que signifie le terme « mycothérapie » ?**

La mycothérapie consiste à utiliser des extraits de champignons médicinaux à des fins thérapeutiques. Il a découvert cette approche lorsque le laboratoire LabVet lui a présenté le produit Versikor 500®, basé sur l'extrait de Coriolus Versicolor, il y a environ 5-6 ans. Cela a suscité son intérêt, et depuis, il a exploré cette thérapie, principalement en lisant des publications scientifiques.

### **Y a-t-il des raisons pour lesquelles l'utilisation de champignons en santé humaine ou animale pourrait vous surprendre ?**

Non, cela ne le surprendrait pas. Cependant, il souligne l'importance de maintenir un équilibre entre les approches conventionnelles éprouvées et les thérapies complémentaires. La prudence est nécessaire pour éviter tout remplacement non justifié des traitements conventionnels.

### **Quelles pourraient être les différentes indications de la mycothérapie ?**

La mycothérapie a montré des effets bénéfiques potentiels dans le soutien du système immunitaire, la modulation de la réponse inflammatoire, et d'autres domaines. Elle pourrait être explorée dans des affections autres que le cancer, mais des recherches approfondies sont nécessaires pour établir son efficacité dans différentes conditions médicales.

**Comment avez-vous acquis vos connaissances sur la mycothérapie ?**

A acquis mes connaissances en travaillant sur le sujet, en consultant les publications scientifiques existantes chez l'homme et chez l'animal. Mon implication a été renforcée par ma présentation du Versikor 500®, une mycothérapie, lors de conférences destinées aux vétérinaires généralistes.

**Quelle est votre opinion sur l'utilisation des mycothérapies en oncologie, et pourquoi ?**

N'utilise qu'une seule mycothérapie, le Versikor 500®, et il est satisfait de ses résultats. Cependant, il reste prudent en raison du manque de formulations dédiées aux animaux et des incertitudes liées à la qualité des produits disponibles en dehors des circuits contrôlés. Les retours des propriétaires sont généralement positifs, mais la quantité de comprimés peut être un point d'inquiétude.

**Seriez-vous intéressé à en apprendre davantage sur le Versikor ou d'autres mycothérapies ?**

Oui, il serait intéressé à en apprendre davantage, mais souligne l'importance que les formateurs restent ouverts aux approches complémentaires et ne soient pas opposés aux traitements conventionnels.

**Quelles méthodes d'apprentissage alternatives pourraient vous intéresser, en dehors des formations classiques ?**

Des webinaires ou des fiches pratiques synthétisant les principes actifs, leurs utilisations en médecine humaine et vétérinaire pourraient être des méthodes intéressantes. La facilitation d'accès à l'information scientifique serait également utile.

**Quels facteurs limitent l'utilisation des mycothérapies en oncologie en France, selon vous ?**

Les principaux facteurs sont la méconnaissance, le manque de formation du personnel soignant, l'absence d'accès légal à certains principes actifs en médecine humaine, le coût, et le manque de base scientifique.

**Comment considérez-vous l'importance de la communication avec les propriétaires d'animaux concernant les thérapies complémentaires ?**

La communication est cruciale. Les propriétaires d'animaux doivent être bien informés des avantages potentiels, des limites et des risques des thérapies complémentaires. Il est essentiel de maintenir une transparence totale et de favoriser le dialogue pour prendre des décisions éclairées concernant la santé de l'animal.

**Auriez-vous besoin d'outils supplémentaires pour informer les patients sur les mycothérapies ?**

Une fiche pratique synthétique sur l'origine, l'utilisation, et les résultats des mycothérapies pourrait être utile. Un document remis aux propriétaires lors des consultations ou envoyé par e-mail avec les comptes rendus pourrait faciliter la compréhension.

## **Annexe n° 8 : Entretien n°7 : Marie Haag**

### **Comment définissez-vous les thérapies complémentaires ou alternatives en tant que pharmacien d'officine ?**

Les thérapies complémentaires ou alternatives sont des approches thérapeutiques non-allopathiques, utilisées en plus ou en substitution des traitements allopathiques. Elles visent à améliorer le confort de vie, la qualité de vie, et à prendre en charge les effets zonaires ou périphériques liés à une pathologie.

### **Comment évaluez-vous vos connaissances sur les thérapies complémentaires ou alternatives ?**

Son niveau de connaissance est moyen-moins. Elle a une expertise spécifique en mycothérapie vétérinaire, mais ne prétends pas être spécialiste de l'ensemble des thérapies complémentaires, surtout en ce qui concerne les humains.

### **Quel rôle a joué votre formation vétérinaire dans l'acquisition de connaissances ?**

Sa formation initiale permet d'avoir un regard critique sur les thérapies complémentaires, de comprendre leurs objectifs, et de distinguer entre thérapies complémentaires, alternatives et médicaments. L'intérêt croissant pour la prise en charge globale en médecine vétérinaire justifie l'inclusion de ces approches dans la formation.

### **Auriez-vous aimé que l'enseignement sur les thérapies complémentaires soit plus approfondi ?**

Aurais souhaité un enseignement plus approfondi sur les thérapies complémentaires à l'école vétérinaire, notamment pour répondre à la demande croissante des propriétaires. Il serait intéressant de développer des cours sur ces sujets, en abordant les différences entre différentes thérapies et en mettant l'accent sur celles ayant des bases scientifiques solides.

### **Quelle est votre opinion sur les thérapies complémentaires ?**

Elle a une opinion favorable, considérant qu'elles apportent un réel bénéfice dans une approche globale, mais soulignant la nécessité de sélectionner les thérapies sur des bases scientifiques.

### **Comment utilisez-vous les thérapies complémentaires dans votre pratique ?**

Elle a utilisé la phytothérapie de manière ponctuelle, ainsi que l'ostéopathie et la physiothérapie, en les considérant comme des thérapies complémentaires plutôt qu'alternatives. Ces approches ont été utiles dans des cas spécifiques, notamment pour la rééducation fonctionnelle post-opératoire.

### **Que signifie pour vous le terme mycothérapie ?**

La mycothérapie est une thérapie basée sur des molécules extraites de champignons, sélectionnées pour leurs propriétés thérapeutiques.



**Comment avez-vous acquis vos premières connaissances en oncologie vétérinaire ?**

Ses premières connaissances en oncologie vétérinaire ont été acquises grâce à une présentation générale du fabricant du produit, suivi de lectures approfondies d'articles et de bibliographies sur le sujet. Des retours de terrain lui ont également permis de confronter la théorie à la réalité pratique.

**Quelles pourraient être les indications de la mycothérapie en santé humaine ou animale ?**

Les principales indications de la mycothérapie sont en infectiologie, immunologie et oncologie. Elle peut être utilisée pour ses propriétés immunomodulatrices et dans le traitement de diverses infections.

**Quelle opinion avez-vous de l'utilisation des mycothérapies en oncologie ?**

Elle est enthousiaste en raison des données scientifiques existantes, notamment les retours de spécialistes. Cependant, elle souligne certaines lacunes, notamment le manque d'études sur des types de cancer spécifiques et d'essais cliniques à grande échelle.

**Si le produit était autorisé en France, pensez-vous que cela poserait un problème compte tenu des nombreuses études disponibles ?**

Elle est favorable à l'utilisation du produit, mais elle reconnaît des lacunes dans les études, notamment sur des types de cancer spécifiques. Elle mentionne également la différence de législation entre les États-Unis et l'Europe.

**Avez-vous déjà proposé ce produit à d'autres patients, et quelle a été leur réaction ?**

Avant de travailler chez Osalia, elle a proposé le produit en tant que démarche palliative, bien acceptée par des propriétaires motivés. Chez Osalia, elle a constaté une demande croissante de propriétaires proactifs qui avaient effectué des recherches en ligne.

**Quels outils auriez-vous aimé avoir pour informer les propriétaires sur Versikor 500® ?**

Elle aurait souhaité des informations sur les cas d'utilisation, des statistiques bibliographiques et un comparatif avec d'autres thérapies complémentaires. Elle suggère également des outils de sensibilisation, comme des flyers avec des QR codes redirigeant vers des vidéos explicatives.

**Quels facteurs limitent l'utilisation des mycothérapies en France ?**

Le fait que la définition de la mycothérapie soit vague, la perplexité des gens face aux thérapies complémentaires, le manque de preuves scientifiques, la réticence à payer pour des traitements non médicamenteux, et des attitudes individuelles des médecins.

**Quelles idées as-tu pour promouvoir l'utilisation de Versikor, notamment auprès des vétérinaires ?**

La création d'une application avec QR codes sur les produits, collectant les données de qualité de vie des animaux, et impliquant une communication automatisée entre vétérinaires et propriétaires.

## **Annexe n°9 : Entretien n°8 : Mathilde Leimgruber**

### **Comment définiriez-vous les thérapies complémentaires ou alternatives ?**

Définit les thérapies alternatives comme des approches en dehors de la thérapeutique médicamenteuse, englobant l'hygiène de vie, la nutrition, l'activité physique, et l'accompagnement psychologique.

### **Comment évaluez-vous votre niveau de connaissance sur les thérapies complémentaires ?**

Estime son niveau de connaissance faible, notamment en micronutrition qui est aujourd'hui un secteur très important pour elle. Elle souligne le besoin de formations continues pour rester informée sur ces sujets.

### **Votre formation académique initiale vous a-t-elle suffisamment préparée aux thérapies complémentaires ?**

Non, elle considère que sa formation initiale ne suffit pas et souligne l'importance de la formation continue tout au long de la vie professionnelle afin d'être amène de répondre aux questions des patients.

### **Quelle est votre opinion sur les thérapies complémentaires et pourquoi ?**

Est favorable aux thérapies complémentaires si elles sont utilisées à bon escient, en soulignant l'importance de les connaître, de les maîtriser et de définir leurs limites.

### **Intégrez-vous actuellement les thérapies complémentaires dans votre pratique, notamment en formation ?**

Aborde actuellement la nutrition, la micronutrition et l'aromathérapie en formation. Elle exprime le besoin de synthèses d'informations accessibles et de retours d'expérience professionnels.

### **Êtes-vous au courant de l'utilisation des champignons en mycothérapie, en particulier en oncologie ?**

Non, elle n'était pas au courant de l'utilisation des champignons en mycothérapie en oncologie.

### **Seriez-vous intéressée à en apprendre davantage sur les mycothérapies en oncologie ?**

Oui, elle est intéressée à en savoir plus et suggère des synthèses d'informations scientifiques accessibles.

### **Si ces produits étaient légaux en France, comment aimeriez-vous être informée sur les mycothérapies ?**

Souhaite des synthèses d'informations vulgarisées, des recherches sur la prise en main par les acteurs de santé, et des témoignages de professionnels.

### **Seriez-vous enclin à intégrer ces connaissances dans vos formations existantes ?**

Oui, elle est ouverte à intégrer ces connaissances dans ses formations existantes.

**Envisagez-vous des supports d'information pour le grand public sur ces thérapies complémentaires ?**

Suggère des vidéos d'experts, des brochures et des informations à partager avec les associations de patients.

**Quels facteurs pourraient limiter l'utilisation des mycothérapies en complément alimentaire en oncologie en France ?**

Elle cite la réglementation, les processus administratifs, les perceptions des médecins, et les possibles oppositions corporatistes comme des facteurs limitants.

## **Annexe n°10 : Entretien n°9 : Pierre Delangle**

### **Comment définissez-vous les thérapies complémentaires ou alternatives en tant que pharmacien d'officine ?**

Considère que les thérapies complémentaires sont particulièrement bénéfiques, notamment dans le traitement des effets indésirables de la chimiothérapie. Elles offrent des solutions pour améliorer la qualité de vie des patients.

### **Comment jugez-vous votre niveau de connaissance concernant les thérapies complémentaires ?**

Son niveau de connaissance est faible. Il aimerait renforcer ses compétences dans ce domaine, en particulier en micronutrition.

### **Est-ce que votre cursus académique à la faculté a été suffisant dans l'acquisition de ces compétences ?**

Non, son cursus académique a été limité et ciblé sur des cas spécifiques, laissant de côté certaines pathologies ou traitements. Il y a un besoin de formations complémentaires.

### **En tant que pharmacien d'officine, ressentez-vous un manque de compétences dans le domaine des thérapies complémentaires ?**

Oui, il ressent un manque de compétences, notamment en micronutrition. Il aimerait suivre une formation pour être plus à l'aise et offrir des conseils pertinents.

### **Comment définiriez-vous intrinsèquement les thérapies complémentaires et alternatives ?**

Considère que ces thérapies, telles que la micronutrition ou l'homéopathie, sont des compléments bénéfiques, notamment dans le traitement des effets indésirables de certains traitements.

### **Avez-vous déjà réalisé des entretiens avec des patients sous anticancéreux ?**

Officiellement, non, mais il a eu des discussions informelles et conseillé des compléments, tels que l'homéopathie, à des personnes sous traitement.

### **Pensez-vous que le remboursement des thérapies complémentaires serait bénéfique ?**

Cela dépend du type de thérapie. Pour certaines, une prise en charge partielle par les mutuelles pourrait être une solution, mais cela dépend des montants et de la nature des soins.

### **Pourriez-vous proposer des thérapies complémentaires non remboursées à tes patients ?**

N'aurais pas de problème à proposer des thérapies non remboursées si elles peuvent aider le patient. Cela dépend du contexte et des besoins spécifiques.

### **Serait-ce un frein pour vous si ces thérapies n'étaient pas remboursées ?**

Non, cela ne le gênerait pas spécialement. Proposer des thérapies complémentaires fait partie du rôle du pharmacien, même si elles ne sont pas remboursées.

**Auriez-vous des réserves à proposer des compléments alimentaires issus de champignons à vos patients ?**

Non, il n'aurait pas de réserves s'il dispose de connaissances approfondies sur leur utilité et leurs bénéfices potentiels.

**Serait-il intéressant pour vous d'en apprendre davantage sur l'utilisation des mycothérapies en oncologie ?**

Oui, cela l'intéresserait. Il est ouvert à acquérir des connaissances sur l'utilisation des mycothérapies en complément alimentaire.

**Comment préféreriez-vous recevoir ces informations supplémentaires sur les mycothérapies ?**

Des formations en ligne, des visioconférences ou des vidéos interactives lui sembleraient plus adaptées que des documents écrits. L'interaction et la facilité d'accès sont importantes.

**Serait-il envisageable pour vous de proposer des mycothérapies en tant que complément alimentaire dans ton officine ?**

Oui, cela pourrait être envisageable s'il est convaincu de leur efficacité et si j'ai les connaissances nécessaires pour conseiller les patients correctement.

**Quel serait, selon vous, l'élément le plus important à considérer avant de proposer un complément alimentaire issu de champignons à un patient ?**

L'élément le plus important serait d'avoir une connaissance approfondie de la composition du complément, de ses effets potentiels et des éventuelles interactions avec d'autres médicaments que le patient pourrait prendre.

**Envisageriez-vous de suivre des formations sur les compléments alimentaires à base de champignons dans le futur ?**

Oui, si de telles formations sont disponibles, il serait intéressé à les suivre pour enrichir ses connaissances et offrir un meilleur service à ses patients.

**Avez-vous des suggestions sur la manière dont les laboratoires pharmaceutiques pourraient fournir des informations utiles aux pharmaciens sur les compléments alimentaires à base de champignons ?**

Des séminaires en ligne ou des sessions de formation organisées par les laboratoires pharmaceutiques pourraient être un moyen efficace de fournir des informations pertinentes aux pharmaciens.

**Quelle est votre opinion sur l'inclusion de compléments alimentaires à base de champignons dans les protocoles de soins en oncologie ?**

Si ces compléments sont bien étudiés et démontrent des bénéfices, il pense qu'ils pourraient être inclus dans les protocoles de soins en oncologie, en tant que support pour atténuer les effets secondaires des traitements conventionnels.

**Pensez-vous que les médecins devraient collaborer davantage avec les pharmaciens pour intégrer les thérapies complémentaires dans les plans de traitement ?**

Oui, la collaboration entre médecins et pharmaciens est essentielle pour garantir une approche holistique des soins. Les médecins pourraient bénéficier de l'expertise des pharmaciens en matière de thérapies complémentaires.

**Avez-vous des expériences personnelles ou professionnelles liées aux effets indésirables des traitements anticancéreux ?**

N'a pas d'expérience personnelle, mais en tant que pharmacien, il a été témoin des effets indésirables chez les patients, ce qui renforce sa conviction sur l'importance des thérapies complémentaires.

**Quelle serait votre principale recommandation pour améliorer l'intégration des thérapies complémentaires dans le domaine de l'oncologie ?**

Une collaboration renforcée entre les professionnels de la santé, des formations approfondies pour les pharmaciens, et des études approfondies sur l'efficacité des thérapies complémentaires contribueraient à une meilleure intégration dans le domaine de l'oncologie.

## **Annexe n°11 : Entretien n°10 : Catherine Valade**

### **Pouvez-vous me décrire votre parcours depuis la découverte du cancer ?**

À la suite d'une mammographie en 2010, on a découvert un carcinome mammaire. Après une biopsie, une chirurgie a été réalisée, mais le cancer n'était pas entièrement traité. On lui a alors proposé la radiothérapie ou une ablation-reconstruction. Elle a opté pour cette dernière à l'hôpital Bergouinier à Bordeaux. En 2017, un autre cancer a été découvert, entraînant une nouvelle intervention chirurgicale suivie de la radiothérapie.

### **Avez-vous eu des traitements complémentaires pour soutenir ta qualité de vie ?**

Non, elle n'a pas reçu de soins complémentaires. Cependant, lors de ses séjours à Bergouinier, le personnel était bienveillant, et elle a eu recours à une pompe à morphine pour ne pas subir de douleurs ou encore à du protoxyde d'azote pour atténuer l'appréhension de la prise en charge chirurgicale. Après les interventions, elle a également participé à des groupes de parole et reçu des conseils sur la nutrition ainsi que plusieurs aides psychologiques.

### **Avez-vous déjà entendu parler des termes de thérapie complémentaire et alternative ?**

Non, elle n'en avait jamais entendu parler auparavant. Cependant, elle a rencontré des personnes pendant les groupes de parole qui utilisaient des approches alternatives.

### **Utilisez-vous des thérapies alternatives comme l'homéopathie ?**

Oui, de l'homéopathie, notamment pour traiter l'herpès, et a obtenu des résultats positifs.

### **Comment avez-vous vécu l'annonce de ton diagnostic ?**

Les annonces ont été bien faites, surtout lorsque le cancer était moins grave. Cependant, elle admet que si la situation avait été plus grave, cela aurait probablement été différent. Elle précise également que les traitements, comme la radiothérapie et surtout ses contraintes, ont été vraiment difficile.

### **Est-ce que par rapport à la radiothérapie que vous avez faite, par exemple, avez-vous eu des effets indésirables derrière ?**

Elle a eu des brûlures légères traitables avec de la crème, mais globalement, les effets indésirables étaient limités. Elle a rencontré une personne avec des effets plus graves, soulignant les défis des traitements. Des points de tatouage ont également été réalisés pour l'alignement des faisceaux.

### **Avez-vous déjà entendu le terme "mycothérapie" et savez-vous ce que cela signifiait ?**

Non, le terme "mycothérapie" ne lui dit rien.

### **Serait-ce intéressant d'en apprendre plus sur l'utilisation de champignons en oncologie ?**

Oui, cela serait intéressant. Elle préférerait recevoir des informations de manière orale plutôt que sous forme de brochure, trouvant cela plus interactif.

**Quelle serait votre opinion si on vous proposait d'en savoir plus sur l'utilisation de compléments alimentaires à base de champignons en oncologie ?**

Ça ne la dérangerait pas du tout. Si cela peut apporter une amélioration, elle est ouverte à l'idée. Elle n'est pas opposée aux compléments, surtout s'ils ne sont pas chimiques.

**Comment réagirais-tu à l'utilisation de compléments alimentaires à base de champignons en complément des traitements que tu as eus ?**

N'aurait aucun problème avec cela et serait ouverte à l'idée si cela apporte une amélioration. Elle souligne que certaines personnes qui refusent les médicaments pourraient accepter plus facilement des compléments alimentaires à base de champignons.

**Comment réagirais-tu à des informations en ligne, par exemple, une application présentant des fiches d'information sur les compléments alimentaires à base de champignons ?**

Cela serait intéressant, surtout si le contenu est ludique, facile à lire et accompagné d'images. La personne pense que cela pourrait être utile pour informer le grand public, évitant ainsi la confusion générée par l'information contradictoire sur Internet.

**Qu'est-ce qui pourrait limiter l'utilisation de ces produits en France selon toi ?**

N'a pas d'a priori par rapport aux champignons. Elle souligne que la composition du produit ne serait pas un frein pour elle. Cependant, elle mentionne l'importance du goût et de la facilité de prise, préférant des formes plus agréables à ingérer.



## 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 Et mes devoirs envers le malade Et sa dignité  
humaine.

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.



## Résumé

Depuis plusieurs années, le marché des compléments alimentaires est en pleine expansion. De nombreux patients souhaitent se détourner des médecines plus conventionnelles bien que celles-ci jouent un rôle très important dans la prise en charge de pathologies graves. C'est pourquoi, afin de pallier à cette demande, nous avons pu constater l'émergence de nouvelles disciplines, telle que la mycothérapie.

L'objet de cette étude est d'essayer de comprendre pourquoi la mycothérapie, qui est pourtant reconnue à l'internationale n'est que peu utilisée en France. La problématique sera donc la suivante : "Pourquoi les mycothérapies (telles que celles à base *Coriolus Versicolor*) ne sont-elles pas plus utilisées en oncologie humaine en France ?"

Pour répondre à cette question, une revue de la littérature a été effectuée. Elle définit les champignons ainsi que la mycothérapie. Elle aborde ensuite les principes fondamentaux de l'oncologie. Enfin, elle illustre l'utilisation des mycothérapies en oncologie à l'aide de l'exemple du *Coriolus Versicolor*.

Par la suite, une étude qualitative fut réalisée. Celle-ci permis de définir clairement 7 facteurs limitant l'utilisation des mycothérapies en oncologie en France : le manque de preuve, la législation, sa composition, le coût, la communication, la formation des praticiens et enfin le manque d'information disponible.

Grace à cette analyse, un plan d'actions marketing répondant au mieux à ces principaux enjeux a été recommandé afin de promouvoir l'utilisation des mycothérapies en oncologie humaine en France.

### Mots clefs :

- Mycothérapie
- *Coriolus Versicolor*
- PSP
- Oncologie
- PSK
- Facteurs Limitants.