

Année universitaire 2011-2012

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Eléonore BLANDEAU

née le 26 Mai 1987 au Mans (72)

soutenue publiquement le 14 Décembre 2012

**Etat des lieux du potentiel anticancéreux
de neuf champignons macroscopiques**

JURY :

Président :	M. Olivier DUVAL
Directeur :	Mme Anne LANDREAU
Membre :	Mme Isabelle BOTHOREL



Département Pharmacie
16, Boulevard Daviers - 49045 ANGERS Cedex - Tél. : 02 41 22 66 00 - Fax : 02 41 22 66 34

Engagement de non-plagiat

Je soussignée, Eléonore BLANDEAU, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'Internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire cette thèse.

Signature :

Liste des enseignants

Année Universitaire 2011-2012

PROFESSEURS

BENOIT Jean-Pierre
BOUET Gilles
BOURY Franck
CALENDA Alphonse
CHALEIL Denis
DUVAL Olivier
FOUSSARD Françoise
JARDEL Alain
MAHAZA Chetaou
MARCHAIS Véronique
MAURAS Geneviève
MAURAS Yves
PASSIRANI Catherine
RICHOMME Pascal
ROBERT Raymond
SAULNIER Patrick
SERAPHIN Denis
VENIER Marie-Claire

Disciplines

Pharmacotechnie
Chimie Physique Générale et Minérale
Biophysique
Biologie Moléculaire - Biotechnologie
Pharmacie Clinique
Chimie Thérapeutique
Biochimie Générale et Clinique
Physiologie
Bactériologie - Virologie
Bactériologie et Virologie
Biologie Cellulaire
Toxicologie
Pharmacotechnie
Pharmacognosie
Parasitologie et Mycologie médicale
Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
Chimie Organique
Pharmacotechnie

MAITRES DE CONFERENCE

ANNAIX Véronique
BASTIAT Guillaume
BAGLIN Isabelle
BATAILLE Nelly
BENOIT Jacqueline
CLÈRE Nicolas
CORVEZ Pol

Disciplines

Biochimie Générale et Clinique
Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
Pharmaco - Chimie
Biologie Cellulaire et Moléculaire
Pharmacologie et Pharmacocinétique
Pharmacologie
Sémiologie

MAITRES DE CONFERENCE

DERBRE Séverine
DUBREUIL Véronique
FAURE Sébastien
FLEURY Maxime
GALLAND Françoise
GIRAUD Sandrine
GUILLET David
HELESBEUX Jean-Jacques
JOLIVET Jean-Paul
KHAN Mustayeen
LAGARCE Frédéric
LANDREAU Anne
LARCHER Gérald
LAVAUT Marie
LE RAY Anne-Marie
LICZNAR Patricia
MALLET Marie-Sabine
MAROT Agnès
MILTGEN-LANCELOT Caroline

NAIL BILLAUD Sandrine
OGER Jean-Michel
PECH Brigitte
TRICAUD Anne

PRAG (Professeurs Agrégés)

HANOTTE Caroline
ROUX Martine

**PRCE (Professeurs certifiés affectés
dans l'enseignement supérieur)**

GENARD Nicole
LECOMTE Stéphane

Disciplines

Pharmacognosie
Chimie Analytique
Pharmacologie Physiologie
Immunologie
Biophysique
Biologie moléculaire et cellulaire
Chimie Analytique
Chimie Organique
Biophysique
Chimie Générale et Minérale
Pharmacotechnie-Biopharmacie
Botanique
Biochimie Générale et Clinique
Pharmacognosie
Valorisation des substances naturelles
Bactériologie - Virologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Parasitologie et Mycologie médicale
Management et gestion des organisations
de santé
Immunologie
Chimie
Pharmacotechnie
Biologie Cellulaire

Disciplines

Économie – gestion
Espagnol

Disciplines

Anglais
Anglais

Remerciements

Au professeur Olivier Duval, doyen de la faculté de Pharmacie d'Angers pour me faire l'honneur d'accepter de présider ce jury et de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de toute ma reconnaissance.

Au docteur Anne Landreau, maître de conférences à la faculté de Pharmacie, pour avoir accepté d'encadrer cette thèse ainsi que pour sa disponibilité et ses conseils tout au long de l'élaboration de ce travail. Veuillez recevoir ici l'expression de ma reconnaissance et de mes plus sincères remerciements.

Au docteur Isabelle Bothorel d'avoir gentiment accepté d'être membre de mon jury après m'avoir accueillie en stage durant mes années à la faculté de pharmacie.

A toute ma famille et plus particulièrement à mes chers parents, ma sœur Constance et mon frère Geoffroy, à ma mamie et à ma marraine, pour leur amour, leur soutien et leur patience.

A tous mes ami(e)s pour tous les bons moments partagés lors de toutes ces années d'études et pour ceux à venir.

A mon oncle Philippe et ses filles pour leur aide en anglais .

A la maman de Paul-Henri ayant passé du temps à me relire et à améliorer ce travail .

A Bopha pour son amitié et pour son aide dans les navettes de corrections.

A Vettel et à Schumacher.

A mon Tinou qui m'a soutenue à mes côtés lors de la rédaction de cette thèse à Pornichet.

Un remerciement tout particulier à Paul-Henri , pour sa grande aide, son soutien, son affection et sa patience au quotidien.

Merci à vous tous pour votre aide, votre soutien.

A cette nouvelle vie active qui commence.

Je dédie ce travail à mon parrain, mon cher Papy qui nous a quitté en 2008, tu as été à mes côtés durant ces années d'études, que tu avais faites avant moi, tu es et seras toujours mon modèle, ma source d'inspiration, je t'aime et tu me manques énormément.

Eléonore

Table des matières

LISTE DES ENSEIGNANTS.....	3
LISTE DES TABLEAUX :	8
LISTE DES FIGURES :	8
LISTE DES ABREVIATIONS :	9
LEXIQUE :.....	12
INTRODUCTION	17
1^{ERE} PARTIE : GENERALITES SUR LA BIOLOGIE CELLULAIRE ET LE CANCER.....	19
I-NOTIONS GENERALES SUR LA CELLULE HUMAINE SAINNE	19
1) Structure de la cellule humaine	19
2) Le cycle cellulaire	20
3) La mort cellulaire programmée : l'apoptose.....	22
II- L'APPARITION D'UN CANCER.....	23
1) Les troubles moléculaires.....	23
2) Les facteurs environnementaux.....	25
3) Les facteurs génétiques	26
4) Les facteurs liés au style de vie	26
5) Les troubles immunologiques	26
III- NOTION DE STADE D'UN CANCER.....	27
IV- LUTTE CONTRE LE CANCER	28
1) La chirurgie.....	28
2) La radiothérapie	28
3) La chimiothérapie.....	29
4) L'immunothérapie.....	29
5) La thérapie génique	29
6) L'hormonothérapie	29
7) La thérapie ciblée	29
2EME PARTIE : GENERALITES SUR LES CHAMPIGNONS	30
I-PLACE DES CHAMPIGNONS DANS LE MONDE VIVANT.....	30
1) Organisation cellulaire des champignons	30
2) Le règne fongique	30
II-MODE DE VIE FONGIQUE	34
1) Les modes nutritifs des champignons	34
2) Reproduction des champignons supérieurs.....	34
III-IMPORTANCE DES CHAMPIGNONS DANS DIFFERENTS DOMAINES.....	35
1) D'un point de vue biochimique et nutritionnel	35
2) Dans le domaine économique.....	36
3) Dans le domaine écologique	36
IV-EXPLOITATION.....	37
1) Culture.....	37
2) Différents modes de conservation des champignons.....	37
3) Travaux de recherche d'activités thérapeutiques de champignons	38
4) Diverses formes de champignons médicinaux retrouvées dans les commerces et certaines officines.....	41
3EME PARTIE : ETAT DES LIEUX EN 2012 DES RECHERCHES SUR 9 CHAMPIGNONS SUPERIEURS ET LEUR POTENTIEL ANTICANCEREUX.....	42
I-AGARICUS BLAZEI MURILLO OU ABM OU HIMEMATSUTAKE OU GSARIKUSTAKE OU COGUMELO DEL SOL OU L'AGARIC ROYAL.	43
II-ANTRODIA CAMPHORATA (ANTRODIA CINNAMOMEA) OU NIU-CHANG-CHIH - (PAS DE NOM FRANÇAIS RETROUVE).....	49

III-CORIOLUS VERSICOLOR (TRAMETE VERSICOLOR) OU POLYPORUS VERSICOLOR OU KAWARATAKE OU YUN ZHI OU TURKEY TAIL.	53
IV-FLAMMULINA/COLLYBIA VELUTIPES (COLLYBIE A PIED VELOUTE), ENOKITAKE ENOKI.....	59
V-GANODERMA LUCIDUM OU LE GANODERME LUISANT, POLYPORUS LUCIDUS OU POLYPORE LUISANT OU BOLETUS LUCIDUS OU LING CHI REISHI OU MANNENTAKE.	63
VI-GRIFOLA FRONDOSA, POLYPORE EN FRONDE OU MAITAKE.....	68
VII- LENTINULA EDODES, LENTINUS EDODES, AGARICUS EDODES : LE LENTIN DU CHENE OU SHIITAKE.	73
VIII-PLEUROTUS OSTREATUS (PLEUROTE EN HUITRE)	79
IX-SCHIZOPHYLLUM COMMUNE (SCHIZOPHYLLE VULGAIRE, SUEHIROTAKE).....	83
 CONCLUSION	 86
 BIBLIOGRAPHIE	 88
 ANNEXES	 105
Annexe 1 : Médicaments utilisés en chimiothérapie actuellement d’après la classification des anticancéreux du Doroz 30 ème édition de Maloine.....	105
Annexe 2 : Les différentes morphologies des principaux champignons à lames. (Bon,2004)	109
Annexe 3 : Clés de détermination du genre d’un champignon.....	110
Annexe 4 : Liste des champignons avec un potentiel anticancéreux.....	111

Liste des tableaux :

Tableau n°1 : Exemples de protéines de régulation du cycle cellulaire mutées dans diverses formes cancéreuses (Lebart, 2011)

Tableau n°2 : Tableau rappelant la classification d'un cancer (vidalrecos, 2011)

Liste des figures :

Figure 1 : Illustration d'une cellule humaine (Proulx, 2011)

Figure 2 : Illustration de la mitose (Morales, 2011)

Figure 3 : Illustration de la régulation du cycle cellulaire (Lebart, 2011)

Figure 4 : Schéma illustrant le processus d'apoptose (Uclouvain, 2011)

Figure 5 : Les divisions du règne fongique (Courtecuisse, 2011)

Figure 6 : La classification des Basidiomycètes (Courtecuisse, 2011)

Figure 7 : Illustration de la reproduction des Basidiomycètes (Vertil, 2011)

Figure 8 : Image d'*Agaricus blazei* (Samuel, 2011)

Figure 9 : Image d'*Antrodia camphorata* (Powel, 2011)

Figure 10 : Image de *Coriolus versicolor* (MycoDB, 2011)

Figure 11 : Image de *Flammulina velutipes* (MycoDB, 2011)

Figure 12 : Image de *Ganoderma lucidum* (MycoDB, 2011)

Figure 13 : Image de *Grifola frondosa* (MycoDB, 2011)

Figure 14 : Image de *Lentinus edodes* (MycoDB, 2011)

Figure 15 : Image de *Pleurotus ostreatus* (MycoDB, 2011)

Figure 16 : Image de *Schizophyllum commune* (MycoDB, 2011)

Liste des abréviations :

- Abl : (murine leukemia viral oncogene).C'est une protéine tyrosine kinase
- ADCC : Antibody Dependant Cell Mediated Cytotoxicity
- ADN : Acide Désoxyribonucléique
- ADP : Adénosine Diphosphate
- AICC : American Joint Commitee on Cancer
- ALA: Alanine
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- 5'AMP : Adénosine monophosphate
- AP-1 : activator protein 1
- ARG : Arginine
- ASN : Asparagine
- ASP : Acide aspartique
- BAK ou BAX: protéines apoptotiques
- BCL : B-cell lymphoma
- BFU-E: progéniteurs immatures érythroïdes
- BID: lien entre les récepteurs de mort et la libération du cytochrome c.
- BIM: protéines apoptotiques
- BNL 1 MEA 7 R 1 : cellule de carcinome hépatocellulaire
- BRM: modificateur de réponse biologique
- CAM-I : Intercellular Adhesion Molecule
- CD: Cluster Differentiation
- CDK : Cycline Dependance Kinase
- C-myc: proto oncogène surexprimé dans certains cancers humains
- CGT-7901 : cellules gastriques cancéreuses
- Colo 205 : cellules de cancer du côlon
- Cox : cyclo oxygénase
- CYP : Cytochrome
- CYS : Cystéine
- DL : Dose Létale
- DMH : dimethylhydrazine
- DU 145 M : cellules cancer de la prostate
- E2F: facteur de transcription impliqué dans la régulation du cycle cellulaire
- EPO: érythropoïétine
- F 4180 : cellules de carcinome rénal
- FDA: Food Drug Association
- G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor
- GLU: Acide aspartique
- GLY: Glycine
- GM-CSF: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
- HCT 116: cellules de cancer du colon
- Hela : cellules immortelles de cancer de l'utérus
- Hep 3b : cellules d'hépatome carcinome hépatocellulaire

- Her-2 : gene proto oncogène
- HIS: Histidine
- HMG coA reductase: enzyme permettant la synthèse du précurseur du cholestérol
- HPLC: Chromatographie en phase liquide à haute performance
- HT 29 : cellule de cancer du colon
- IFN : interféron
- IL : interleukine
- ILE : Isoleucine
- INVS : Institut National de Veille Sanitaire
- IV : Intra Veineuse
- K 562 : cellules de leucémie chronique
- Ki 67 : marqueurs de prolifération
- Kras : protéine de type GTPase = V-Ki-ras2 (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)
- LEU: Leucine
- LNK : lymphocyte Naturel Killer
- LYS: Lysine
- MAPK : Mitogen activated protein kinase
- MCF-7 : cellules de cancer du sein
- MCF-10 A : cellules épithéliales mammaires normales
- MCP : mitotic checkpoint
- MDA-B 231 : cellules de cancer du sein
- MET : Méthionine
- MH-46 : cellule de carcinome du foie
- MKN28 : cellules gastriques cancéreuses
- MKN45 : cellules gastriques cancéreuses
- MKN74 : cellules gastriques cancéreuses
- MMPs : métalloprotéases matricielles
- N-myc: oncogène
- NF-KB : nuclear factor-kappa B
- OVCA-3 : cellules de cancer des ovaires
- P 388 : cellules de leucémie
- P 53: protéine 53
- PAN C-1 : cellules de cancer de pancréas
- PC 3 : cellules de cancer de prostate androgène dépendant
- Ph Ip : 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo(4,5-b)pyridine (carcinogène)
- PHE : Phénylalanine
- Ppm : Partie par million
- Prb : Protéine Rb (retinoblastoma)
- PRO : Proléine
- Ras: protéine proto-oncogène
- RCP : replication checkpoint
- Ros: Reactive Oxygen Species
- SER : Sérine
- SKBR 3 : cellules d'adénocarcinomes du sein

- SKOV-3: cellules de cancer des ovaires
- SIDA : Syndrome de l'ImmunoDéficiency Humaine
- SOD: superoxide dismutase
- SW 480 : adénocarcinome du cancer de colon
- TDR: Test de Diagnostic Rapide
- THP1: cellules de leucémie humaine
- THR : Thréonine
- TMK-1: cellules gastriques cancéreuses
- TNF : Tumor Necrosis Factor
- TNM: Tumors Nodes Metastasis
- TOV 21 G: cellules de cancer des ovaires
- TRP : Tryptophane
- TYR : Tyrosine
- UICC: International Union Against cancer
- u-Pa : plasminogène urokinase
- VAL : Valine
- VEGF : Vascular endothelial growth factor
- VIH: Virus Immunodéficiency Humaine

Lexique :

--A--

Adénocarcinome : tumeur maligne développée aux dépens d'un épithélium glandulaire.

Adénome : tumeur bénigne développée aux dépens d'un épithélium glandulaire.

Aplasie : production insuffisante de cellules sanguines au sein de la moelle osseuse.

Asque : cellule cylindrée ou en forme de sac située dans l'hyménium des Ascomycètes et dans lesquelles mûrissent le plus souvent 8, plus rarement 2 ou 4, ou un multiple de 8, et, dans certains genres, jusqu'à 1000 spores.

--B--

Baside : cellule reproductrice contenant les spores chez les Basidiomycètes.

Basidiomycètes : Classe de champignons caractérisée par la présence de basides sur lesquelles mûrissent les spores.

Basidiospore : Spore naissant sur une baside.

--C--

Cachexie : affaiblissement profond de l'organisme (perte de poids, atrophie musculaire, etc.), lié à une dénutrition très importante.

Carpophore : partie visible du champignon à l'exception du mycélium, c'est donc le champignon lui-même.

Caryogamie : fusion de deux nouveaux sexués.

Cellulose : substance chimique formant la membrane de la plupart des cellules végétales.

Chair : partie charnue du champignon (chair du pied, du chapeau).

Chapeau : terme commun pour désigner la partie supérieure des basidiomycètes. C'est la portion du champignon qui supporte les saillies hyménifères (lames, tubes, aiguillons).

Charnu : qui comporte beaucoup de chair, qui a une chair épaisse.

Chitine : substance chimique résistante contenue dans la membrane des cellules de certains champignons et formant aussi la carapace des insectes.

Chlorophylle : pigment assimilateur des végétaux verts.

Classe : rang hiérarchique du règne fongique. Se termine en 'mycètes' (ex: hyménoascomycètes, homobasidiomycètes).

Coenocytique : type de cellules qui ne sont pas séparées de cloisons avec de nombreux noyaux cohabitent dans un même siphon.

Collarium : anneau isolant les lames du pied de quelques champignons.

Coriace : de la consistance du cuir, donc tenace, résistant, plutôt dur, mais non nécessairement rigide.

Corticole : qui croît sur les écorces. Ne doit pas être confondu avec lignicole, bien qu'une espèce corticole est forcément lignicole mais non l'inverse.

Cuticule : tissu épidermique du chapeau, généralement détachable, c'est la pellicule recouvrant le chapeau.

Cystide : cellule stérile que l'on rencontre surtout dans l'hyménium, mais aussi sur le chapeau et sur le pied.

--D--

Dalton : unité de masse des atomes le dalton pour les protéines.

Diploïde : se dit d'un noyau, d'une cellule, d'un hyphe ou d'une fructification ayant 2n chromosomes.

Division : rang hiérarchique du règne fongique. Se termine en 'mycota' (ex: *ascomycota*, *basidiomycota*.).

--E--

Endospore : l'une des couches de la paroi sporique.

Espèce : unité hiérarchique de base du règne fongique (ex : *Muscaria*.).

--F--

Famille : rang hiérarchique du règne fongique. Se termine en 'aceae'. (ex : *pezizaceae*, *boletaceae*.)

--G--

Genre : rang hiérarchique du règne fongique. (Ex : *Boletus*)

--H--

Habitat : milieu dans lequel se développe un être vivant. Caractérisé par l'ensemble des conditions régnant à l'endroit où croît une espèce : nature du sol, nature du couvert, plantes avoisinantes, ensoleillement... etc.

Haploïde : se dit d'un noyau, d'une cellule, d'un hyphe ou d'une fructification ayant seulement n chromosomes.

Hétérosporie : caractère spécifique de quelques rares espèces : *Omphalia*, *Sphagnicola*..., dont les spores sont de taille et de formes très différentes à l'intérieur d'une même sporée.

Histologie : science des tissus.

Hyménium : alignement de cellules fertiles. L'hyménium est une couche mono-cellulaire. Mot utilisé pour décrire la couche supérieure (peau) du champignon.

Hyménophore : surface portant l'hyménium.

Hyphe : chaîne de cellules fusionnées ou non, et constituant le mycélium.

--K--

Kinétochores : gros complexes multiprotéiques qui lient les centromères des chromosomes aux microtubules du fuseau mitotique au cours de la métaphase du cycle cellulaire.

--L--

Lame : feuillet situé à la face inférieure du chapeau d'un grand nombre de champignons.

Lamelle : lame de dimension moyenne.

Lamellule : lame incomplète, partant de la marge, mais s'arrêtant à mi-chemin en direction du pied ou même n'ayant pour longueur que le cinquième ou le dixième du rayon du chapeau.

Lymphome : cancer du système lymphatique qui se développe aux dépens des lymphocytes.

--M--

Macroscopique : se distinguant à l'oeil nu ou, à la rigueur, à la loupe.

Marge : bord du chapeau du champignon.

Méiose : division réductionnelle des chromosomes (passage du stade diploïde à 2n chromosomes au stade haploïde à n chromosomes).

Méiosporange : organe contenant des méiospores à n chromosomes.

Morphologie : science de la forme des êtres. On peut distinguer la morphologie externe et interne, macroscopique, microscopique, etc.

Mycélium : appareil végétatif des champignons, formé de filaments souterrains ramifiés

Mycologie : science qui étudie les champignons.

Mycologue : personne étudiant les champignons d'une manière scientifique.

Mycophage : mangeur de champignons.

Mycorhize : relation symbiotique entre un champignon et une plante autotrophe.

--O--

Ordre : rang hiérarchique du règne fongique. Se termine en 'ales'. Ex : Boletales.

--P--

Parasite : qui vit aux dépens d'un organisme vivant en lui portant plus ou moins préjudice.

Pore : petit orifice situé à l'extrémité de l'asque par où s'échappent les spores.

--R--

Règne fongique : Parmi les règnes des êtres vivants, le règne fongique est celui des champignons (différent du règne animal et du règne végétal).

Réniforme : qui a la forme d'un rein humain, donc qui est très obtus aux 2 bouts et présente un certain cintrage, par conséquent, sur un côté, une légère concavité, un creusement.

Reviviscent : propriété de certains êtres vivants de reprendre vie à l'humidité après avoir été longtemps desséchés.

--S--

Saprophyte : qui tire sa nourriture de substances organiques en décomposition (donc dépendance à un autre être vivant).

Sarcome : une tumeur maligne qui se forme aux dépens du tissu conjonctif ou des tissus qui en dérivent comme le tissu musculaire, l'os.

Screening : test de dépistage.

Sous-classe : rang hiérarchique du règne fongique. Se termine en 'mycetideae' (ex: pezizomycetideae, agaricomycetideae).

Sous-famille : rang hiérarchique du règne fongique, se termine en 'oideae'.

Spore : élément unicellulaire reproducteur produit et disséminé par les champignons et dont la germination donne une forme préparatoire à la reproduction : le mycélium primaire.

Stipe : (= Pied, Pédicule). Portion du champignon généralement bien différenciée et plus ou moins cylindrique qui supporte la partie supérieure fertile.

Sub-division : rang hiérarchique du règne fongique. Se termine en 'mycotina'.

Symbiotique : Se dit d'un être vivant dont l'existence est liée à un autre végétal, un animal, voire une bactérie. Cette « union » se fait au bénéfice réciproque du champignon et de son hôte.

Syngéniques : formé ensemble, dont la naissance est commune (animaux de lignée pure, par exemple).

Taxon : unité qui désigne un ensemble d'éléments semblables.

Thalle : appareil végétatif ne possédant ni feuille, ni tige, ni racine, produit par certains organismes non-mobiles.

Toxine : substance sécrétée par des plantes ou par des animaux et agissant comme poison sur l'organisme humain.

Tribu: unité taxonomique.

Introduction

Au niveau mondial en 2005, 7,6 millions des décès (soit 13 %) étaient imputables au cancer, classant cette maladie au deuxième rang des causes de mortalité. Le nombre annuel de décès dus au cancer dans le monde, devrait passer à 9 millions en 2015 et à 11,4 millions en 2030 (Arnalsteen, 2007).

En France, un rapport publié par l'institut national de veille sanitaire (INVS) en 2009 montre que les cancers les plus rencontrés chez l'homme sont ceux de la prostate, du poumon et du côlon-rectum, alors que chez la femme ce sont les cancers du sein, du côlon-rectum, puis celui des poumons. Le cancer le plus meurtrier étant celui des poumons. L'incidence du cancer est de 89% en seulement 25 ans. Ceci est lié à l'essor démographique et au vieillissement de la population.

Cependant, il est observé une régression des tumeurs agressives comme le cancer de l'estomac expliquée par la réduction de la consommation d'alcool et de tabac. Les progrès en matière de dépistage et le renforcement des campagnes de santé publique, ont permis de faciliter le diagnostic de tumeurs comme celles du sein et de la prostate. La lutte contre le cancer est multifactorielle. En effet, il s'agit d'une maladie qui met en jeu les facteurs environnementaux, le mode de vie de l'individu et son comportement qu'il soit alimentaire ou qu'il soit dans la manière de vivre (exposition solaire ...) (Belot *et al.* 2009).

Le cancer reste cependant, un problème de santé majeur même si la plupart des cancers détectés à un stade précoce sont potentiellement curables. L'efficacité des agents anticancéreux est encore limitée, car il existe des résistances primaires ou secondaires de certaines tumeurs aux traitements, et de nombreux effets secondaires sont observés.

La recherche doit donc être maintenue. Avec l'intérêt croissant de la consommation de produits d'origine naturelle, le nombre de nouvelles drogues non synthétiques est en plein essor ces trente dernières années. La recherche de nouvelles substances biologiquement actives se fait essentiellement sur les végétaux dits supérieurs, sur les insectes, sur les algues mais aussi sur les champignons (Arnalsteen, 2007).

Alors que la phytothérapie est aujourd'hui largement utilisée, la mycothérapie reste rare dans le domaine des soins naturels. En effet, le champignon plus connu comme aliment, attire plutôt la méfiance des consommateurs, des thérapeutes occidentaux et des diététiciens de par son caractère peu digeste, sa teneur en toxines ou en radioactivité et sa faculté à concentrer des métaux lourds ou des pesticides.

Les champignons médicinaux sont actuellement utilisés en Chine, Japon, Russie, Etats-Unis et Canada. Il a été relevé de nombreuses utilisations à l'état frais ou sous forme desséchée des basidiomycètes ou champignons dits supérieurs pour leur action antivirale, antibiotique, anti-inflammatoire, hypoglycémiant, hypocholestérolémiant et hypotensive (Dutein, 2002). Il existe environ 650 espèces de basidiomycètes ayant démontré des propriétés antitumorales (Arnalsteen, 2007).

L'objectif de ce travail est de recenser dans la littérature, les champignons macroscopiques ayant un potentiel anticancéreux. Après un bref rappel sur la notion de cellule, de cancer et sur les champignons macroscopiques, une attention plus particulière sera portée sur neuf champignons parmi les plus décrits dans la littérature comme possédant des propriétés anticancéreuses. Une fiche descriptive précisera pour chacun d'entre eux leur morphologie, leurs utilisations traditionnelles, leurs indications, leur composition chimique, leurs propriétés ainsi que les études scientifiques sur le sujet les plus récentes.

1^{ère} partie : Généralités sur la biologie cellulaire et le cancer

I-Notions générales sur la cellule humaine saine

1) Structure de la cellule humaine

La cellule humaine est le vivant sous sa forme la plus simple. Elle interagit constamment avec son milieu. Ainsi, la cellule prélève les éléments nutritifs contenus dans le milieu extérieur et les transforme à sa convenance et selon ses besoins. A partir de son code génétique, elle produit des substances qui peuvent, en retour, modifier son environnement interne ou externe. Ces transformations permettent aux vivants de croître, de se régénérer et de se reproduire. Les processus cellulaires doivent fonctionner, de façon harmonieuse, pour un équilibre dynamique du vivant dans le but de conserver sa propre structure et de se multiplier.

Les activités cellulaires sont dues aux différents organites internes: les ribosomes, les mitochondries, les centrioles, l'appareil de Golgi, le réticulum endoplasmique et les lysosomes, le tout faisant partie d'une dynamique fonctionnelle régie par le noyau comme l'illustre la figure 1 (ccdm, 2011).

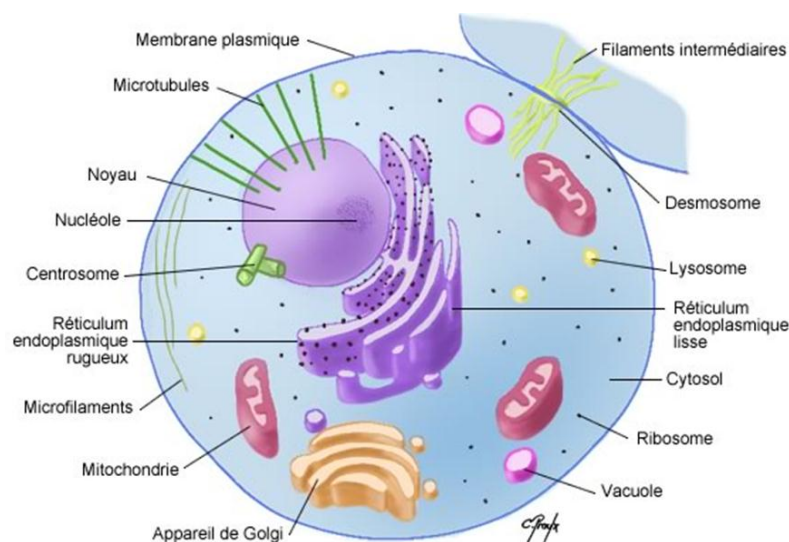


Figure 1 : Illustration d'une cellule humaine (Proulx , 2011).

Toutes les cellules se divisent, se multiplient à des vitesses dépendantes de leur nature. Chaque type de cellule a donc son propre cycle cellulaire.

2) Le cycle cellulaire (Héron, 2011)

2.1) Les différentes phases

Le cycle cellulaire est l'intervalle entre chaque division cellulaire qui est constitué de 4 phases :

-**La phase G₁** (Gap ou Growth ou phase 1) où la cellule croît en taille, et fabrique les protéines cytoplasmiques qui seront ensuite divisées pour les cellules filles.

-**La phase S** (Synthèse d'ADN*) où la cellule continue à transcrire activement les gènes des protéines nécessaires à leur survie et au maintien des fonctions spécialisées.

-**La phase G₂** (Gap ou Growth phase 2) pour le contrôle de la bonne transcription du matériel génétique.

-**La phase M** (Mitose) observable au microscope, est la période de division cellulaire. Les chromosomes, le matériel nucléaire et cytoplasmique sont divisés entre les deux cellules filles. Le contenu en ADN passe ainsi de 4N à 2N (cf. figure 2).

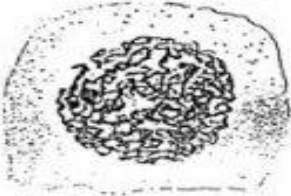
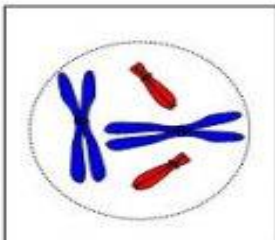
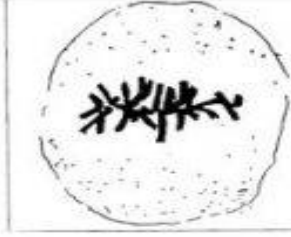
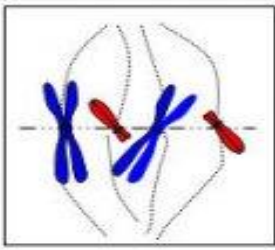
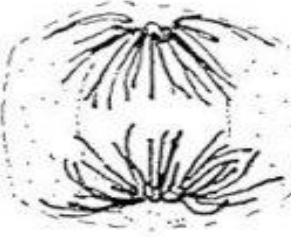
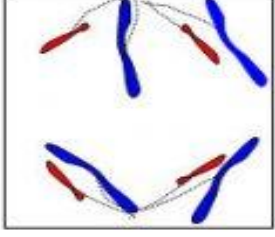
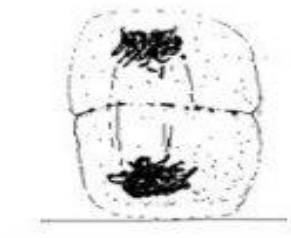
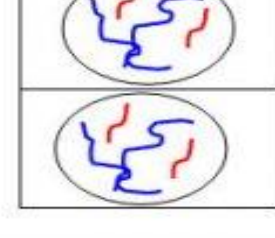
Doc 3 - Photos des phases de la mitose cellule à $2n = 4$	Schéma d'interprétation	Commentaire sur chaque phase de la mitose
		Prophase : Condensation des molécules d'ADN sous forme de chromosomes à 2 chromatides
		Métaphase : alignement des chromosomes à 2 chromatides sur le plan équatorial de la cellule
		Anaphase : Cassure du centromère et migration des chromatides de chaque chromosome à un pôle opposé de la cellule
		Télophase : Séparation de la cellule mère en 2 cellules filles au même programme génétique ($2n=4$). Décondensation du programme génétique

Figure 2 : Illustration de la mitose (Morales, 2011)

-La Phase G0 où la cellule est dans un état de repos, non prolifératif. Ces cellules contiennent un matériel nucléaire 2N.

2.2) régulation du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est finement régulé. Les Cdk sont des sérine-thréonine kinases. Ce sont des enzymes qui catalysent la phosphorylation des protéines cibles jouant un rôle dans les événements du cycle cellulaire (fragmentation de l'enveloppe nucléaire, compaction des chromosomes, réplication de l'ADN), ou dans l'avancement du cycle. Leur activité consiste à transférer le groupement γ -phosphate de l'ATP sur une sérine ou une thréonine, présentes dans les protéines cibles. Chaque Cdk a un rôle bien défini pour les régulations comme l'illustre la figure 3.

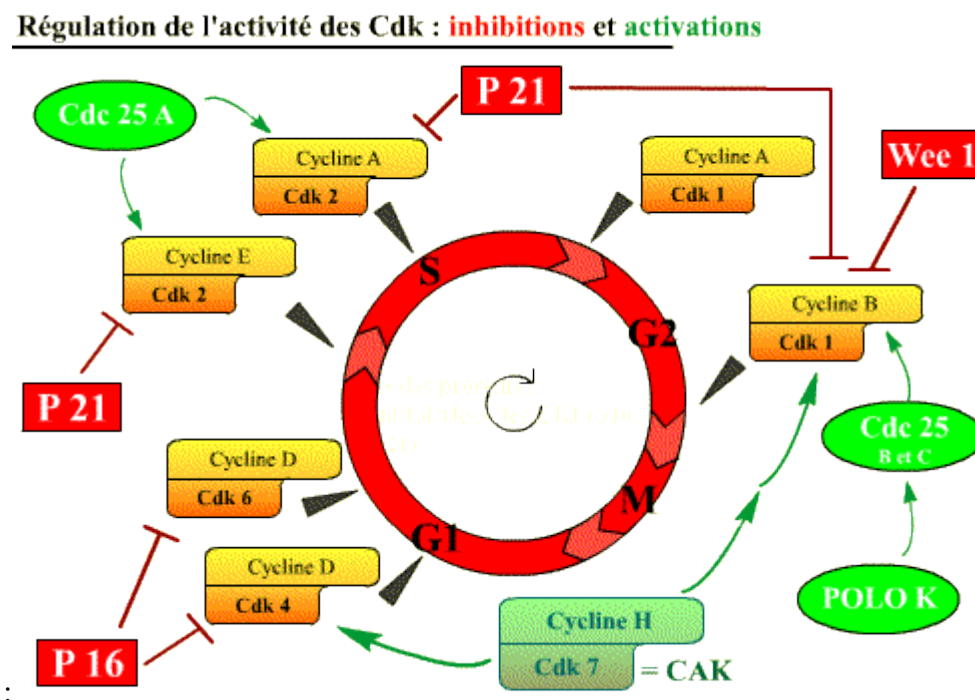


Figure 3 : Illustration de la régulation du cycle cellulaire (Lebart, 2011).

En plus des Cdk, il existe des mécanismes capables de surveiller des processus très importants du cycle, de détecter des anomalies et d'imposer l'arrêt du cycle si des anomalies sont constatées. Ces mécanismes interviennent lorsque des lésions (DDCP = DNA Damage Checkpoint) ou des anomalies de réplication de l'ADN (RCP = Réplication Checkpoint) sont détectées, ou pour contrôler que les chromatides-sœurs vont bien se répartir équitablement dans les deux cellules filles (MCP = Mitotic Checkpoint) ainsi que la transition métaphase – anaphase. En effet, si tous les chromosomes ne sont pas correctement attachés aux fibres kinétochoriennes*, l'anaphase ne débute pas (Lebart, 2011).

Les cellules normales subissant des altérations importantes en tout genre entrent en apoptose afin qu'ait lieu la sélection de cellules efficaces.

3) La mort cellulaire programmée : l'apoptose

Cette mort cellulaire implique 14 protéines enzymatiques appelées caspases. Les caspases 1, 2, 4, 8, 9 et 10 sont initiatrices et les caspases 3, 6, 7, 14 sont effectrices. Elles sont dites zymogènes ce qui signifie qu'elles doivent être activées pour que le processus démarre. Ces protéines incluent des protéines anti-apoptotiques telles que bcl-2, bcl-x, bcl-w, et aussi des protéines pro-apoptotiques telles que bax, bak, Bad, Bid, Bim, etc. A la suite d'un signal apoptotique les protéines pro-apoptotiques s'insèrent dans la membrane mitochondriale et induisent sa perméabilisation en favorisant la libération des facteurs mitochondriaux (cytochrome-c) dans le cytoplasme. Les protéines anti-apoptotiques contrôlent leur perméabilité en inhibant la perméabilité de transition (Uclouvain, 2011).

L'activation de l'apoptose peut emprunter deux grandes voies.

3.1) La voie intrinsèque mitochondriale

La première est due à une baisse du potentiel de membrane mitochondrial due à l'ouverture du pore de perméabilité non-sélective à large conductance formé au niveau des points de contact entre des membranes internes et externes de la mitochondrie. Cette voie est déclenchée par des stimuli internes. Elle est indépendante des récepteurs de mort (Uclouvain, 2011).

3.2) La voie extrinsèque membranaire

L'autre voie est déclenchée par des stimuli externes passant par des récepteurs membranaires de TNF (tumor necrosis factor) (Uclouvain, 2011).

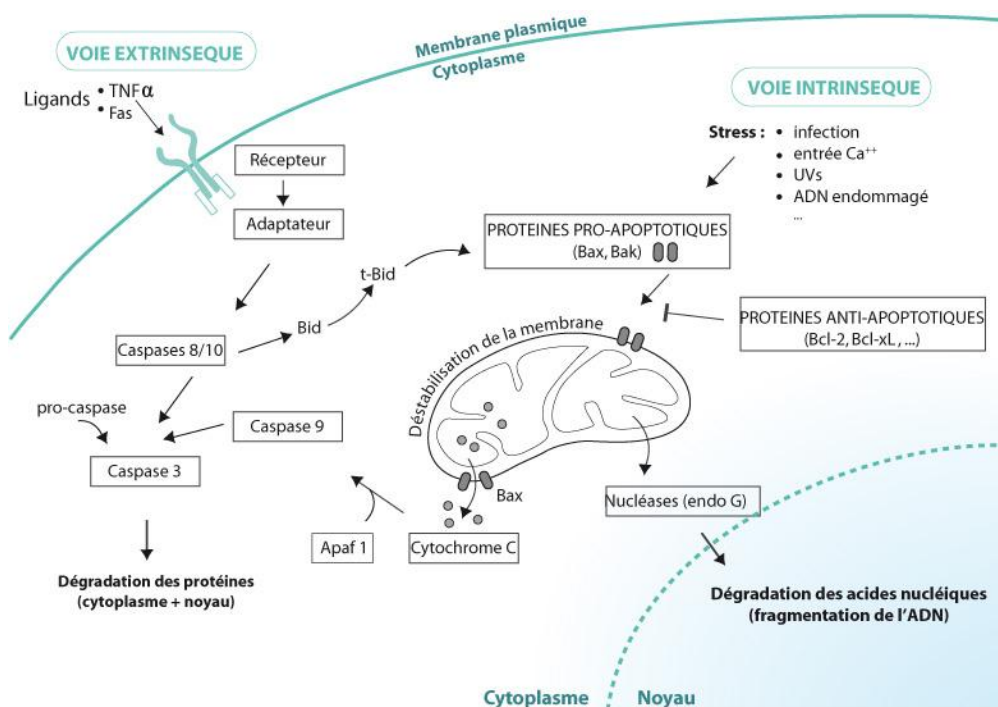


Figure 4 : Schéma illustrant le processus d'apoptose (Uclouvain, 2011).

L'apoptose s'oppose à la nécrose qui est un processus de mort non programmée génétiquement.

II- L'apparition d'un cancer

L'origine du cancer est une altération du patrimoine génétique d'une cellule saine qui peut appartenir à n'importe quel tissu ou organe, et ce à tout âge. En se multipliant de manière anarchique, sans différenciation, les cellules cancéreuses vont alors former un amas de cellules transformées qu'on nomme tumeur. De plus, à partir des vaisseaux sanguins existants se forment de nouveaux vaisseaux sanguins qui permettent d'apporter l'oxygène nécessaire à la croissance de la tumeur. Ce processus s'appelle l'angiogenèse (CNRS, 2011).

En grossissant, la tumeur envahit et détruit les zones qui l'entourent. Ceci est possible par la présence d'enzymes protéolytiques zinc dépendantes, les métalloprotéases matricielles (MMPs). Il en existe six types : les matrilysines, les collagénases interstitielles, les stromélysines, les gélatinases, les métalloprotéases transmembranaires et un dernier groupe hétérogène. Elles sont essentielles dans le processus invasif par leur dégradation de la matrice extracellulaire composée de diverses substances (collagènes fibrilleux, non fibrilleux, fibronectine, laminine, glycoprotéine et membrane basale). L'expression de ces protéines est corrélée avec le degré de malignité et de l'agressivité des tumeurs. Elles rentrent en jeu dès les premiers stades de la progression tumorale (Riviere et al, 2005 et Chantrain *et al.*, 2002). En infiltrant et en détruisant les cellules normales des tissus environnants, la tumeur peut devenir un réel danger pour le fonctionnement de l'organe et la survie de l'être vivant.

Des cellules cancéreuses peuvent également migrer de la tumeur initiale vers d'autres tissus et organes. Après avoir adhéré à l'endothélium vasculaire, les cellules s'y implantent pour former une nouvelle tumeur en altérant le fonctionnement de ce nouvel organe. On appelle ces tumeurs secondaires des métastases (CNRS, 2011).

1) Les troubles moléculaires

Malgré l'hétérogénéité phénotypique observée dans toute affection maligne, sur le plan génotypique on estime qu'un cancer donné provient d'un clone de cellules transformées. Les mutations (délétion, translocation ou duplication) des différents gènes sont en partie responsables de la croissance ou de la prolifération des cellules malignes (CNRS, 2011). Ces troubles moléculaires sont responsables de certaines dérégulations.

1.1) Dérégulation du NF-kappaB

Le NF-kB est un facteur de transcription présent dans tous les types cellulaires qui joue un rôle essentiel. En effet, le NF-kB contrôle la prolifération cellulaire à travers l'expression de gènes codant pour des facteurs de croissance (IL-2, G-CSF, GM-CSF) ou pour des régulateurs de cycle cellulaire (cyclines D1, c-myc). Le NF-kB participe à la néoangiogenèse via l'expression d'IL-8 et du VEGF et peut favoriser la dissémination métastatique par l'induction de la métalloprotéase MMP9. Il est présent et est en suractivité dans les tissus cancéreux, d'où son intérêt potentiel dans la thérapie anticancéreuse (Sirvent et al., 2003). De plus, NF-kB peut être un facteur de résistance à la chimiothérapie (Arnalsteen, 2007).

1.2) Dérégulation du cycle cellulaire

Grâce à la grande précision de la régulation du cycle cellulaire, le taux d'erreurs dans le déroulement du cycle est très faible. Cependant, l'apparition de cellules transformées dont la prolifération est incontrôlée peut être observée.

On peut constater des surexpressions de protéines qui normalement sont des stimulatrices de la prolifération ou des pertes d'expression ou des inactivations de protéines qui normalement sont des freins du cycle. Les protéines surveillant les transitions de phase peuvent être également mutées. On retrouve à l'origine de ces troubles différents types de gènes.

1.2.1) Les proto-oncogènes

Les proto-oncogènes sont des gènes qui stimulent la division cellulaire. Dans un cancer, ils existent sous forme anormale, dite oncogène. L'activation excessive de ces gènes conduit à un dérèglement du cycle cellulaire vers une division incontrôlée. L'influence de ces gènes est dite dominante car il suffit qu'un seul allèle soit touché. En effet la mutation d'une seule copie du gène peut déclencher une division cellulaire anormale. Beaucoup de ces gènes ont été identifiés dont les plus connus sont ras, Nmyc ou abl (CNRS, 2011).

1.2.2 Les anti-oncogènes

Les gènes suppresseurs de tumeurs, appelés aussi anti-oncogènes ou onco-suppresseurs, jouent le rôle d'inhibiteur de la division cellulaire. Contrairement aux proto-oncogènes, il est nécessaire que les deux copies du gène soient mutées pour lever l'inhibition de la division cellulaire. On connaît actuellement une vingtaine de ces gènes. Les gènes des protéines Rb et 53 sont les principaux retrouvés (CNRS, 2011).

La protéine Rb freine la prolifération cellulaire en séquestrant le facteur de transcription E2F. Quand la protéine Rb est absente, le facteur E2F est en permanence activé, les cycles se succèdent donc sans arrêt et sans réparation d'ADN possible. La perte ou l'inactivation de la protéine Rb est très fréquente dans les cancers humains, en revanche des mutations de l'E2F ou de la Cdk2 n'ont pas été (encore) observées.

Certaines protéines virales (papillomavirus, SV40, ...) se lient à la protéine Rb et font libérer l'E2F, ce qui a pour conséquence une prolifération cellulaire anarchique incontrôlable.

La p53 freine la prolifération en stimulant la synthèse de la protéine 21 qui est inhibitrice de la Cycline/Cdk. Quand la p53 est non fonctionnelle, la p21 est absente donc le cycle n'est pas arrêté par l'inhibition de Cycline / Cdk, et la prolifération cellulaire s'effectue sans frein. De plus, le nombre de cellules augmente parce que sans p53 les cellules qui présentent des anomalies et qui ne peuvent pas être réparées ne sont pas dirigées vers une mort par apoptose. L'altération du gène de la p53 est fréquente dans divers cancers humains (côlon, poumons, sein, cerveau, os...) (Lebart, 2011). Le tableau n°1 montre que chaque cancer est issu de mutations de protéines bien précises.

Tableau n°1: Exemples de protéines de régulation du cycle cellulaire mutées dans diverses formes cancéreuses (Lebart, 2011).

Types de cancer	mutation de régulateurs du cycle cellulaire	mutation des cdk et cyclines	mutation des autres gènes régulateurs
Tête et cou	90%	CDK4 et cycline D1	P16 p21
Poumons	90%	CDK4, cycline D1 et E1	P16, p53, p21, pRb
Sein	80%	CDK4, cycline D1 et E1	P16, p53, p21, pRb
Foie	90%	CDK4, cycline D1 et E1	P16, p21, pRb
Pancréas	80%	Cycline D1 et D3	P16 p21
Reins	70%	Cycline D1 et E1	P16 p21 pRb
Testicules/ovaires	90%	CDK4, Cyclines D1, D2 et E1	P16 p21 pRb
Peau et mélanome	20%	Cyclines D1, E1	P16
Prostate	70%	Cycline D1, E1	P16, p21 et pRb
Moelle osseuse	90%	CDK4, cycline D1 et E1	P16, p21 et pRb
Ostéosarcome	80%	CDK4, cycline E1	P16, p21 et pRb

1.2.3) Les gènes de l'apoptose

Ces gènes ont été reconnus récemment pour participer également à la régulation du cycle cellulaire. Lors d'un cancer, ils sont moins exprimés. La cellule tumorale peut donc devenir immortelle (CNRS, 2011).

2) Les facteurs environnementaux

Un carcinogène est un agent endogène ou exogène capable d'engendrer un cancer. Un cocarcinogène augmente l'effet carcinogène d'un autre agent en cas d'exposition simultanée. Son influence varie en fonction de l'âge, de l'état endocrinien, de l'alimentation et de l'état immunologique du patient. Un carcinogène a différentes origines :

- les carcinogènes chimiques d'origine professionnelle (suie, huile minérale, arsenic, amiante, colorants, benzène, nickel, formaldéhyde, chlorure de vinyle, peinture, combustion d'échappement etc.)

- les virus cancérogènes agissent sur l'ADN des cellules en provoquant des mutations. Ils sont à l'origine de 15% des cancers. Ils comprennent les papillomavirus (cancer du col), le cytomégalovirus (sarcome de Kaposi), le virus d'Epstein-Barr (lymphome de Burkitt, lymphome immunoblastique et cancer du nasopharynx) et le virus de l'hépatite B (carcinome hépato-cellulaire).

- les parasites, comme *Schistosoma haematobium* associé au cancer de la vessie et *Chlonorchis sinensis* qui a été associé au cancer du pancréas et des voies biliaires.
- les rayons ultraviolets sont impliqués notamment dans les cancers de la peau.
- l'exposition aux radiations ionisantes est également carcinogène (Merck, 2011).

3) Les facteurs génétiques

Des cancers peuvent être transmis suivant une hérédité "simple", c'est-à-dire la transmission d'une seule mutation génétique des parents vers les enfants. C'est le cas pour certains rétinoblastomes, pour certaines formes de cancer du côlon, de l'ovaire et du sein. Ces cas de cancers héréditaires restent rares (Merck, 2011).

4) Les facteurs liés au style de vie

Le tabac est impliqué dans les cancers des voies respiratoires (poumons et bronches) ainsi que dans les cancers de la vessie et du pancréas.

L'alcool augmente le risque de cancers de la bouche, du pharynx, du larynx et de l'œsophage. Sa consommation excessive multiplie par 10 le risque de cancer du foie.

La consommation excessive de graisses animales ou végétales augmente le risque de cancers de l'intestin.

Certains médicaments contiennent des molécules comme l'oxyméthalone, le thorotrast et le diéthylstilbestrol qui à fortes doses pourraient augmenter le risque de cancer.

L'obésité, outre ses conséquences directes sur la santé (maladies cardiovasculaires, diabète), semble jouer un rôle dans le pronostic du cancer du sein, en particulier dans sa propension à se répandre (Merck, 2011).

5) Les troubles immunologiques

Les patients présentant des troubles immunologiques (ataxie-télangiectasie, lymphome Wiskott-Aldrich, agammaglobulinémie liée au sexe, suite à une chimiothérapie ou à une infection par VIH) doivent être surveillés périodiquement sur l'apparition d'une quelconque adénopathie, car ils ont un risque élevé de développer un certain nombre de cancers. De même, les patients atteints de lupus, de polyarthrite rhumatoïde et de syndrome de Sjögren sont plus exposés au risque de lymphomes (Merck, 2011).

III- Notion de stade d'un cancer

Une fois le diagnostic établi avec certitude, le classement par stade aide à la décision thérapeutique et peut également fournir des éléments pour le pronostic. En effet celui-ci, utilise les données de l'anamnèse du patient, de son examen clinique et d'études non-invasives. Le classement par stade histologique nécessite des échantillons de tissus.

A la suite de ces analyses la tumeur est qualifiée selon la classification TNM (Tumeur Ganglions Métastases), révisée en 2002 par l'International Union Against Cancer (UICC) et l'American Joint Committee on Cancer (AJCC). Le tableau n°2 illustre cette classification TNM. Celle-ci permet de distinguer, sur la base des données de l'imagerie, de la chirurgie et de l'anatomopathologie, les cancers localisés (stades T1 et T2), localement avancés (stades T3 et T4) et métastatiques (stades M1).

Tableau n°2 : Tableau rappelant la classification d'un cancer (vidalrecos, 2011).

Tumeur primitive (T)

Tx	Tumeur non évaluable
T0	Pas de tumeur primitive décelable
Tis	Carcinome <i>in situ</i> : tumeur intra-épithéliale ou envahissant la <i>lamina propria</i> (intramuqueuse) sans extension à la sous-muqueuse à travers la <i>muscularis mucosae</i>
T1	La tumeur envahit la sous-muqueuse sans la dépasser
T2	La tumeur envahit la musculature sans la dépasser
T3	La tumeur envahit, à travers la musculature, la sous-séreuse (sans atteinte du revêtement mésothélial) et les tissus péricoliques non péritonisés ou le tissu périrectal
T4	La tumeur perce le péritoine viscéral et/ou envahit les organes de voisinage

Ganglions régionaux (N)

Nx	Statut ganglionnaire non évaluable
N0	Absence de métastase ganglionnaire
N1	1 à 3 adénopathies régionales métastatiques
N2	4 ou plus adénopathies régionales métastatiques

Métastases (M)

Mx	Statut métastatique inconnu
M0	Absence de métastase
M1	Métastases à distance (l'atteinte des ganglions iliaques externes ou iliaques communs est considérée comme M1)

La classification TNM permet de définir la maladie en fonction de son stade évolutif.

Stade I	p(1) T1-T2 N0 M0 = sous-séreuse intacte sans envahissement ganglionnaire
Stade II A	p(1) T3 N0 M0 = sous-séreuse atteinte sans envahissement ganglionnaire
Stade II B	p(1) T4 N0 M0 = séreuse franchie et/ou perforée, et/ou envahissement d'organes voisins, sans envahissement ganglionnaire
Stade III A	p(1) T1, T2, N1 M0 = sous-séreuse intacte avec envahissement ganglionnaire
Stade III B	p(1) T3, T4, N1 M0 = sous-séreuse atteinte et/ou séreuse franchie et/ou perforée, et/ou envahissement d'organes voisins, avec envahissement ganglionnaire
Stade III C	tous T, N2 M0 = envahissement ganglionnaire
Stade IV	tous T, tous N, M1= métastases à distance

IV- Lutte contre le cancer

Le patient doit dans un premier temps accepter et comprendre sa maladie. Un soutien psychologique est souvent nécessaire. Ensuite suivant le cas, un type de traitement va être choisi en fonction de la localisation et du stade du cancer. Dans tous les cas, le traitement devra provoquer le moins d'effets secondaires possibles. Il en existe différents aujourd'hui.

1) La chirurgie

La chirurgie consiste à pratiquer l'ablation de la tumeur et des tissus avoisinants qui pourraient contenir des cellules tumorales. Il s'agit du traitement de choix pour les tumeurs localisées.

2) La radiothérapie

La radiothérapie utilise les rayonnements ionisants qui détruisent les cellules traversées (plus particulièrement les cellules qui se divisent rapidement). Cette technique peut être associée à la chimiothérapie.

3) La chimiothérapie

La chimiothérapie a pour but de détruire les cellules tumorales, soit en stoppant leur division, soit en modifiant leur matériel génétique en injectant des substances chimiques adéquates. (Cf. annexe 1 : classification des anticancéreux selon le Dorozs 30ème édition). La cinétique cellulaire joue donc un rôle important dans la conception des protocoles anticancéreux car elle peut influencer le mode et le temps d'administration des médicaments. De nombreux médicaments anticancéreux ne sont efficaces que si les cellules sont en cours de division cellulaire, et certains médicaments n'agissent que pendant une phase spécifique du cycle.

Elle est indiquée pour l'élimination des cancers non localisés, car elle a une action sur tout l'organisme.

4) L'immunothérapie

L'immunothérapie utilise les capacités du système immunitaire à détruire des cellules qui sont étrangères à l'organisme. En effet, les cellules tumorales présentent des antigènes reconnaissables par les lymphocytes engendrant ensuite la cascade de la réaction immunitaire permettant la production d'anticorps spécifiques aux cellules tumorales.

5) La thérapie génique

La thérapie génique consiste à introduire dans les cellules cancéreuses un gène susceptible de freiner la division cellulaire ou de détruire la cellule.

6) L'hormonothérapie

L'hormonothérapie permet l'inhibition de la croissance et de la survie des cellules hormono dépendantes.

7) La thérapie ciblée

L'hormonothérapie permet l'inhibition de la croissance et de la survie des cellules hormono dépendantes.

2ème partie : Généralités sur les champignons

Les Champignons, encore appelés "Fungi" (du latin) ou mycètes (du grec mukês), constituent un large groupe diversifié qui possède des caractéristiques communes avec les plantes et animaux moins évolués (Courtecuisse, 2011).

I- Place des champignons dans le monde vivant

1) Organisation cellulaire des champignons

L'organisation cellulaire de base des champignons est le thalle* qui constitue l'appareil végétatif (généralement haploïde). Il n'existe jamais de véritables tissus comme chez les plantes dites supérieures ou chez les animaux. Le thalle se caractérise par une grande variété de structures, qui vont d'une forme unicellulaire (levure) à, le plus souvent, une forme filamenteuse, pouvant présenter un degré considérable de différenciation. L'ensemble des filaments (ou hyphes*) est appelé mycélium*.

Ce sont des organismes eucaryotes, c'est-à-dire possédant des cellules à noyaux individualisés pourvus d'une membrane nucléaire, de chromosomes, d'un nucléole et d'un appareil mitochondrial.

Ils possèdent une paroi peptido-polyosidique épaisse, de composition variable selon les groupes: mannanes, glucanes, chitine*, chitosane, protéines, phospholipides et une membrane riche en stérols (ergostérol).

L'existence simultanée d'une paroi cellulaire périphérique et de vacuoles turgescentes dans le cytoplasme, les rapproche des végétaux auxquels on les rattachait autrefois. Mais l'absence de chloroplastes (et donc de chlorophylle) en fait, comme les animaux, des organismes hétérotrophes.

Leur substance de réserve est le glycogène comme pour les animaux, alors que c'est souvent l'amidon dans le cas des plantes. Ainsi, ce ne sont ni des animaux, ni des végétaux. Les champignons sont donc aujourd'hui érigés en un règne* autonome celui des Fungi.

2) Le règne fongique

Le règne fongique actuel est défini par un ensemble de 7 caractères fondamentaux :

- eucaryotes
- hétérotrophes
- absorbotrophes (se nourrir par absorption)
- développant un appareil végétatif diffus, ramifié et tubulaire
- se reproduisant par des spores*non flagellés (sauf exception des Chytridiomycota avec un flagelle)
- à paroi cellulaire chitineuse (Courtecuisse, 2011)

Comme toute autre forme de vie les champignons sont classés dans un ordre scientifique :

Division→Sub-division→Classe→Sous-classe→Ordre→Sous-ordre→Famille→Sous-famille→Tribu→Genre→Sous-genre→Section→Sous-section→espèce→sous-espèce→variété→forme (des taxons intermédiaires existent aussi) (Courtecuisse, 2011).

Le règne fongique dans sa configuration actuelle, s'articule autour de cinq divisions principales illustrées dans la figure 5 :

-CHYTRIDIOMYCOTA : espèces microscopiques aquatiques à spores uni flagellés dépourvues d'implication directe sur l'homme et ses activités. Le *Batrachocytrium dendrobatidis* découvert en 1999 est responsable d'une hécatombe d'envergure mondiale dans les rangs des Batraciens. Sa présence est très préoccupante pour l'écosystème. La prolifération de ces champignons pourrait être liée au réchauffement climatique.

-GLOMEROMYCOTA: espèces à spores non flagellés, à structure coenocytique*, mais dépourvues de reproduction sexuée et adoptant un mode de vie symbiotique* particulier. La classe unique des Glomérormycètes réunit 4 ordres pour environ 200 espèces décrites. Il y a une faible biodiversité de ce groupe mais celui-ci joue un rôle crucial dans le cadre des endomycorhizes établies avec de nombreuses plantes parfois avec une cyanobactérie ou avec des bryophytes.

-ZYGOMYCOTA : espèces microscopiques à spores non flagellées, à structure coenocytique possédant une reproduction sexuée. Il y a deux classes les Trichomycètes et les Zygomycètes (mieux connus avec les Mucorales, saprotrophes auxiliaires de l'industrie (chimique ou pharmaceutique) ou parasites de plantes ou de l'homme (zygomycoses) et avec les Entomophthorales (parasites de plantes et d'animaux parfois utilisés dans la lutte biologique contre des insectes réputés nuisibles (vecteurs de maladies parasitaires).

-ASCOMYCOTA (asque) et BASIDIOMYCOTA (basides) : espèces à spores non flagellés, à mycélium* cloisonné, pouvant développer alternativement ou préférentiellement une reproduction asexuée ou sexuée. Au cours de la longue dicaryophase, les noyaux issus de la fusion des mycéliums primaires « cheminent » côte à côte dans les hyphes correspondantes et la caryogamie* (fusion nucléaire, préalable au brassage génétique qui constitue la raison d'être de la reproduction sexuée) n'intervient que très tardivement dans la cellule fertile ou méiosporange* (asque* ou baside*) (Courtecuisse, 2011).

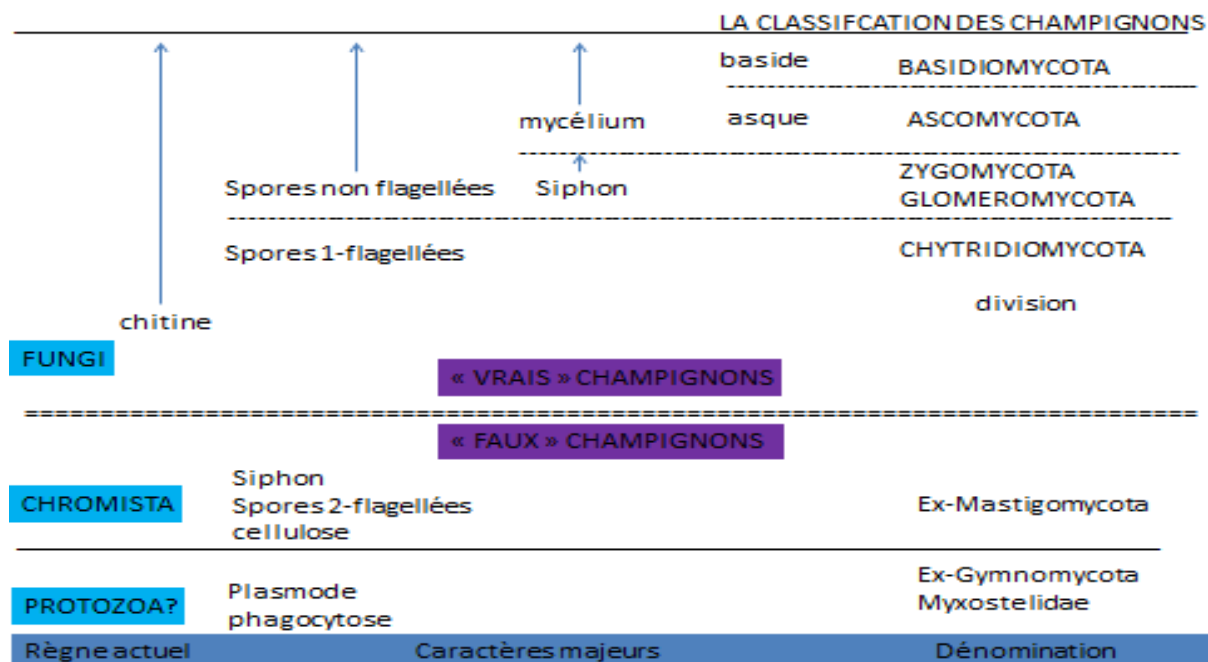


Figure 5 : Table générale de présentation des « champignons » (au sens large) : groupes exclus du règne fongique actuel (en dessous du trait de division) et Fungi au sens strict (au-dessus). Les flèches vers le haut indiquent la persistance des caractères concernés. (Courtecuisse, 2011)

Les champignons étudiés dans cette thèse font partie de la division des Basidiomycètes ou champignons dits supérieurs qui sont au nombre approximatif de 4000. Ils sont répartis comme décrit dans la figure 6.

BASIDIOMYCOTA	Ustilaginomycotina	Malasséziomycètes		
		Ustilaginomycètes		Urocystales Ustilaginales
		Exobasidiomycètes		Doassansiales Tilletiales Entylomatales Exobasidiales
	Agaricomycotina	Dacryomycètes		Dacrymycetales
		Agaricomycetes	Agaromycètes - 1	Russales Sebacinales Auriculariales Cantharellales Corticiales Gloeophyllales Hymenochaetales Polyporales Thelephorales Trechisporales
			Agaricomycètes-3	Gomphales Geastrales Hysterangiales Phallales
			Agaromycètes-2 Agaricomycetidae	Atheliales Clavariales Tricholomatales Agaricales Amanitales Nidulariales Lycoperdales Tulostomatales Hydnangiales Pluteales Entolomatales Cortinariales Boletales
		Tremellomycètes		Cystofilobasidiales Tremellales Filobasidiales
	Pucciniomycotina	Pucciniomycètes		Pucciniales Helicogioeales Platyglloeales
		Microbotryomycètes		

Figure 6 : La classification des Basidiomycètes (Courtecuisse, 2011).

Ils offrent une multitude de formes, de grosseurs, de couleurs et de goûts. Certains font le bonheur des gastronomes passionnés de promenade en forêt. Cependant même si certains sont délicieux et offrent une palette d'arômes délicieux (trompettes de la mort, cèpes, chanterelles, etc.), d'autres sont toxiques ou provoquent des hallucinations (amanite tue mouche, psilocybe, etc.) ou peuvent causer la mort (amanite phalloïde, amanite vireuse, etc.).

II-Mode de vie fongique

1) Les modes nutritifs des champignons

Ce sont donc des organismes hétérotrophes dont la nutrition carbonée est dépendante de la présence de matières organiques préformées, ce qui conditionne, suivant les circonstances, leur vie saprophytique*, parasitaire* ou symbiotique*.

2) Reproduction des champignons supérieurs

Les champignons se reproduisent par des spores, selon un mode asexué et/ou sexué. Celui des basidiomycètes est sexué et illustré par la figure 7.

La structure habituelle de ces champignons est constituée d'un stipe* et d'un chapeau ou carpophore. L'hyménium* où des lamelles peuvent être disposées en rayons sous l'envers du chapeau. La surface des lamelles est tapissée de basides* en forme de massue.

Quand une basidiospore* atterrit dans un milieu propice, elle germe et produit des hyphes qui pénètrent le sol. Ces hyphes se développent et forment un mycélium haploïde*.

Les myceli comprennent différents types reproductifs. Lorsque deux myceli se rencontrent leurs hyphes fusionnent. Un nouveau mycélium se forme. Chaque cellule contient un noyau haploïde* qui provient de chacun des types reproductifs.

Après un certain temps des boutons de masses compactes d'hyphes se forment à la surface du sol. Le bouton se transforme en champignon. À l'intérieur de chaque baside, les noyaux haploïdes s'unissent pour former une cellule diploïde*. La méiose* se produit, et quatre noyaux haploïdes se forment. Chaque noyau devient une basidiospore.

Une fois les basidiospores parvenues à maturité, elles se détachent des basides et sont dispersées par le vent vers des nouveaux milieux (cours francosite, 2012).

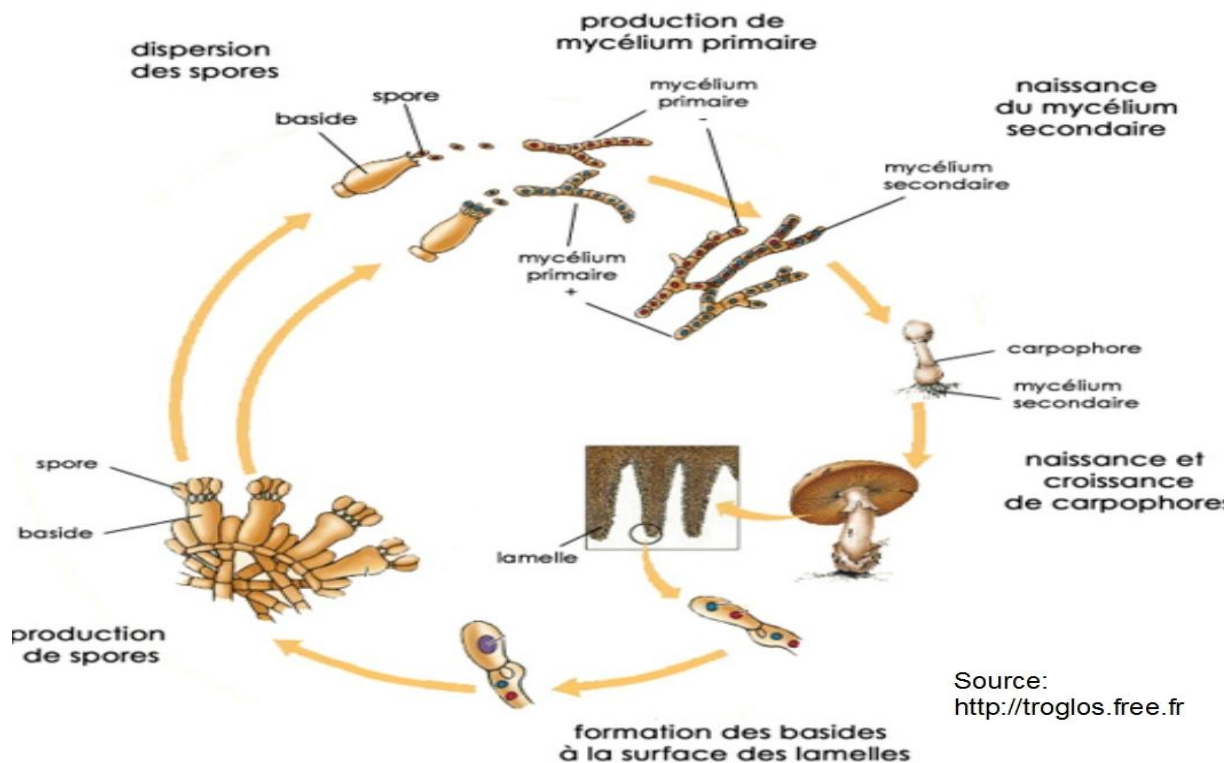


Figure 7 : Illustration de la reproduction des Basidiomycètes (Vertil, 2012).

III-Importance des champignons dans différents domaines

1) D'un point de vue biochimique et nutritionnel

Les champignons sont composés à 90% d'eau. Les 10% restants correspondent à 10-40% de protéines, 2-8% de lipides, 3-28% de glucides, 3-32% de fibres, 8-10% de cendres avec en majorité du potassium, sodium, phosphore, calcium, magnésium, fer, zinc et cuivre. Ils peuvent concentrer des métaux lourds présents dans l'environnement contaminé (mercure, plomb, cadmium, sélénium, aluminium, argent, nickel, manganèse, cobalt, chrome, etc.).

Ces métaux sont chélatés ou liés à des fonctions telles que des groupes sulphydryl, carboxylique ou amino. L'accumulation de ces métaux est responsable d'intoxications aiguës provoquant des douleurs abdominales, des diarrhées, des néphrotoxicités avec le cadmium et une neurotoxicité avec le mercure (Michelot *et al.*, 1998, 1999 et Siobud-Dorocant *et al.*, 1999).

La composition glucidique est composée par des sucres simples comme le pentose ou l'hexose, de méthyl pentose comme le rhamnose et le fucose, l'inositol et le mannitol, de disaccharides comme le saccharose, les acides glucuroniques et galacturoniques ainsi que des polysaccharides comme la chitine*.

Au niveau de la composition lipidique, on observe toutes les classes lipidiques avec une part relativement importante en acides gras essentiels comme l'acide linoléique.

La plupart des champignons renferment des vitamines surtout du groupe B comme l'acide nicotinique (niacine, vitamine PP ou B3), la thiamine (vitamine B1), riboflavine (vitamine B2), la biotine (vitamine B8) et de la vitamine C.

Il y a également des provitamines A et D. Leurs concentrations dépendent des espèces et des conditions de culture. Tous les acides aminés essentiels ou non sont retrouvés mais avec une très faible concentration en acides aminés soufrés (méthionine et cystéine). La concentration en acides aminés varie au cours de la vie du champignon et est très dépendante de la nature du substrat sur lequel il pousse (Dutein, 2002).

La plupart des champignons apportent entre 100 à 800 kcal/kg, les espèces les plus caloriques étant les cèpes. Ils contiennent davantage de matières protéiques et de sels minéraux que des légumes courants. De plus, ils sont pauvres en graisses et apportent des sels minéraux en proportion à peu près égale à la viande (Courtecuisse, 2011).

2) Dans le domaine économique

Grands décomposeurs de matières organiques, les champignons se développent sur les matériaux les plus divers, dès que l'humidité et la température leur sont favorables. Ainsi certains saprophytes* attaquent divers matériaux et peuvent ruiner toutes sortes de denrées, de matières premières et peuvent dans certains cas ruiner des récoltes, des stocks commerciaux de céréales, de fruits, de légumes, de cuirs, de bois, etc.

Néanmoins d'autres espèces apportent leurs concours à la fabrication de certaines denrées alimentaires (fromage, vins, pain). D'autres sont utilisées pour la synthèse de molécules utiles dans l'industrie alimentaire ou pharmaceutique.

Cependant, on voit apparaître dans le domaine des champignons commercialisés toutes sortes de fraudes et de falsifications. En France, le contrôle des marchés pour les champignons sauvages, dépend d'arrêtés municipaux et certaines communes ne disposent d'aucune législation. En ce qui concerne les champignons vendus secs, en conserves, préparés, etc., bien que la réglementation soit plus précise, les normes de contrôle d'identité et de qualité sont encore assez floues. Une normalisation plus rigoureuse, mais plus coûteuse est actuellement en cours de mise en place, tant sur le plan qualitatif (identification microscopique, analytique, etc.) que quantitatif (dosages, proportions, etc.) sous l'égide de la répression des fraudes (Courtecuisse, 2011).

3) Dans le domaine écologique

Les espèces symbiotiques* permettent la régénération forestière par des mycorhizes* adaptées. En effet, le mycélium apporte à l'arbre eau, sels minéraux et différents métabolites, recevant en retour la matière organique indispensable à son alimentation. Les champignons font office d'antagonistes chimiques vis-à-vis de parasites, de prédateurs, de concurrents divers. Certains protègent des Nématodes qui sont friands des racines de certains chlorophylliens. Les champignons participent donc à l'équilibre biocénotiques* au même titre que tous les êtres vivants. Ils subissent une certaine pression anthropique* liée aux pollutions et aux perturbations du milieu naturel (Courtecuisse, 2011).

IV-Exploitation

1) Culture

L'homme cultive des champignons depuis l'antiquité. Malgré les perfectionnements progressifs en la matière, peu d'espèces sont obtenues avec succès de manière industrielle ou semi-industrielle. Parmi les bons comestibles assez facilement cultivables, on peut citer le champignon de Paris (*Agaricus bisporus*) (en millions de tonnes produites par an), les pleurotes (*Pleurotus ostreatus*), le shii-také (*Lentinula edodes*) (200 000 tonnes/ an), l'oreille de Judas (*Auricularia auricula-judae*), la pholiote du peuplier (*Agrocybe cylindracea*), la strophaire (*Stropharia rugosoannulata*), des coprins (*Coprinus comatus*), la volvaire asiatique (*Volvariella volvacea*), la pholiote asiatique (*Pholiota nameko*) et de nouvelles espèces récemment introduites à grandes échelles (*Flammulina velutipes*, *Lepista nuda*). Certains champignons mycorhiziques très convoités résistent aux tentatives de mise en culture en raison des conditions très particulières de leur développement à un hôte phanérogame* précis. Les cultures de truffes (*Tuber melanosporum*) commencent seulement à connaître un certain succès, dans des pépinières contrôlées, en association avec des chênes ou des noisetiers. Les cèpes (*Boletus edulis*) et lactaires (*Lactarius deliciosus*) connaissent leurs premiers résultats positifs (Courtecuisse, 2011).

2) Différents modes de conservation des champignons

La plupart des espèces sont putrescibles*, avec pour certains la production de mycotoxines lors de la phase de décomposition. Le gel, la sécheresse, l'humidité ou même la lumière et la chaleur peuvent modifier la composition moléculaire d'un champignon. La conservation des champignons est donc un réel problème. Certaines espèces ne peuvent être employées que parfaitement fraîches. Cependant, la plupart peuvent être conservées selon différents modes : la dessiccation, la congélation, le cryobroyage et la macération alcoolique.

2.1) La dessiccation

Pour la dessiccation, il faut faire sécher le champignon dans un endroit frais sec et aéré à la fois. S'il s'agit d'un gros champignon, le découper en lamelles fines et les déposer sans les empiler sur un papier. Les placer ensuite sous la chaleur des rayons du soleil derrière une fenêtre. Il est nécessaire d'utiliser une chaleur douce pour ne pas détériorer le principe actif. Une fois séché, il peut être réduit en poudre qui peut être transformée en comprimés ou conditionnée en gélules.

2.2) La congélation

Seuls les champignons comestibles seront congelés. Pour cela, il faut les blanchir 5 minutes dans un peu d'eau et les placer dans un sac de congélation entre -10°C et -15°C. Il faut éviter de congeler les champignons crus car lors de la décongélation des toxines parfois très nocives peuvent (ré) apparaître.

2.3) Le cryobroyage

Le cryobroyage est réalisé en deux temps. Dans un premier temps, il faut placer le champignon sous azote liquide à très basse température. Le contenu cellulaire gèle puis, par une opération de sublimation sous vide, on évapore l'eau congelée du champignon. Cette eau ainsi que l'azote liquide sont évacuées et il ne reste plus que la masse sèche du champignon, parfaitement conservée (avec la couleur et l'odeur comme à l'état frais). Dans un second temps, il ne reste alors plus qu'à broyer et à mettre la poudre fraîche en gélules. Néanmoins, cette technique est coûteuse.

2.4) La macération alcoolique

Une fois les champignons en fines lamelles, les ajouter à l'alcool, le temps de macération est de quelques jours. Si on élimine une partie du solvant, on concentre les teneurs en principe actif. L'opération de cuisson de la macération présente l'avantage de détruire les toxines hémolytiques de certains champignons. Les champignons ligneux ne peuvent macérer que s'ils sont réduits en poudre. La macération peut être effectuée dans du vin, cognac ou solution huileuse ou vinaigrée (Tardif, 2000).

3) Travaux de recherche d'activités thérapeutiques de champignons

Les études sur les champignons utilisent des techniques modernes. La chromatographie, la spectrochimie, les expériences de pharmacologie sur des animaux sont des exemples de techniques ayant permis d'isoler des molécules ou des fractions (polysaccharides, triterpènes) pour montrer diverses activités.

3.1) Potentiel thérapeutique général

Par leur richesse métabolique, les champignons ont un grand potentiel pharmacologique et les recherches dans cette voie sont assez nombreuses, bien qu'encore insuffisantes. La découverte historique et accidentelle la plus connue est celle des antibiotiques par Sir A.Fleming à partir de souches de *Penicillium*, un champignon microscopique. Les domaines médicaux dans lesquels des champignons sont utilisés sont nombreux (antibiothérapie, cancérologie, parasitologie, cardiologie, dermatologie, endocrinologie, diabétologie, gastroentérologie, gynécologie, hématologie, neuropsychiatrie, pneumologie, oto-rhino-laryngologie, traumatologie, urologie, vénérologie, etc.) (Courtecuisse, 2011).

3.2) Potentiel anticancéreux

3.2.1) Test d'activité antitumorale

Afin de déterminer une activité anti tumorale potentielle d'un champignon, un test a très longtemps été utilisé en recherche. Ce test est basé sur un mécanisme allogénique de rejet de greffe tumorale *in vivo*. En effet, une tumeur solide de sarcome* 180 est implantée en sous-cutané au niveau abdominal d'une souris. L'administration des extraits de champignons à tester s'effectue à partir du troisième jour après l'implantation et une fois par jour par voie intrapéritonéale pendant 25 jours à une dose prédéfinie dans le protocole. Au 25ème jour, la tumeur est extraite et mesurée afin de déterminer le taux d'inhibition par rapport à des souris non traitées (Batut, 1995). Ce test a permis d'établir une liste de champignons avec un potentiel anticancéreux (cf. Annexe 4).

3.2.2) Différents types de substances anticancéreuses

En analysant plus précisément ces extraits issus de champignon, on a isolé plusieurs types de substances. Parmi les substances à activités anticancéreuses, sont retrouvés les polysaccharides, les protéoglycanes, les glycoprotéines, les peptidoglycanes, les fibres de cellulose, les lectines (protéines carbohydratées) et les métabolites secondaires. Ces derniers sont des composés de bas poids moléculaire qui regroupent des composés aromatiques et phénoliques, des terpénoïdes, des stéroïdes, des nucléotides et des nucléosides (Wasser *et al.*, 1999).

3.2.2.1) Les polysaccharides

Il existe plusieurs types de polysaccharides actifs. Leur différence de structure s'explique le plus souvent par le mode de substitution de la chaîne principale qui est variable. La variété des structures de polysaccharides donne la flexibilité nécessaire pour un mécanisme de régulation précis au cours des différentes interactions cellules-cellules.

Les différences dans l'activité de ces composants peuvent être corrélées à leur solubilité dans l'eau, leur taille, leur taux de ramifications. En ce qui concerne la structure, les liaisons bêta (1->3) de la chaîne principale du glucane ainsi que les points de ramification bêta (1->6), sont nécessaires pour avoir une activité antitumorale. Les bêta-D-glucanes contenant majoritairement des liaisons (1-> 6) ont une activité plus faible.

Ce mode de substitution et sa fréquence affectent l'activité antitumorale. En effet, pour posséder cette activité, la substitution doit-être fixée par des liaisons bêta (1->6) et sa fréquence doit être comprise entre une substitution toutes les trois à quinze unités de glucose.

La fixation de groupement polyol sur l'ossature bêta (1->3) D-glucopyranosyl augmente significativement l'inhibition du sarcome 180. On en déduit une relation structure chimique des polysaccharides et leur activité antitumorale (Sone *et al.*, 1985 et Kishida *et al.*, 1988).

En ce qui concerne le poids, les glucanes de haut poids moléculaire semblent être plus actifs que ceux de bas poids moléculaire. Les polysaccharides anti tumoraux peuvent présenter d'autres structures chimiques (hétéro-béta-glucanes, hétéroglycanes, béta-glucanes, alfa-manno-béta-glucanes ou les alfa-glucanes-protéines).

De plus, la conformation tertiaire en triple hélice joue un rôle important dans l'activité immunostimulatrice. En effet, l'inhibition tumorale diminue progressivement avec la dénaturation (Wasser, 2002).

L'administration des polysaccharides va induire la production de cytokines telles que les interférons ou l'IL-2. Cette dernière cytokine va activer la prolifération des lymphocytes T et ainsi induire la production de cellules tueuses. Ainsi, on va observer une importante destruction d'éléments reconnus étrangers à l'organisme (ici, la tumeur de sarcome 180). De plus, les interférons, augmentent la cytotoxicité des lymphocytes qui ont une action antiproliférative reconnue sur des cellules tumorales. Ainsi les polysaccharides vont donc ralentir le développement de la tumeur transplantée et accélérer son rejet.

La voie d'activité par immunostimulation est différente des drogues cytotoxiques antitumorales. Cependant, ces deux voies sont complémentaires. Des études montrent une augmentation significative de la durée de vie des souris cancéreuses nourries avec ces polysaccharides associés à un traitement par des drogues cytotoxiques telles que l'adriamycine, le 5FU, le thioguanine, le méthotrexate ou le cisplatine (Batut, 1995).

3.2.2.2) Les lectines

Les lectines sont définies comme étant des protéines carbohydratées d'origine non immunitaire. Elles sont capables d'agglutiner les hématies et participent à de nombreux phénomènes biologiques comme la régulation de la croissance cellulaire, l'adhésion cellulaire, l'induction de l'apoptose cellulaire et la réponse immunitaire. Ces propriétés immunomodulatrices et antitumorales s'expliquent par des similitudes dans leur séquence en acides aminés avec les cellules de l'immunité (Ko *et al.*, 1995).

3.2.2.3) Les terpénoïdes

Les terpénoïdes (diterpènes, triterpènes et les sesquiterpènes) possèdent des propriétés cytotoxiques et antibiotiques pour la plupart.

3.2.2.4) Les fibres de cellulose

Les champignons contiennent 10 à 15% de fibres de cellulose formées de béta-D-glucanes, de chitines et d'hétéropolysaccharides divers. Ces fibres sont connues pour leur pouvoir absorbant sur des substances cancérigènes prévenant leur absorption intestinale et accélérant leur excrétion d'où un potentiel préventif des cancers du côlon et du rectum (Wasser *et al.*, 1999).

4) Diverses formes de champignons médicinaux retrouvées dans les commerces et certaines officines

La définition d'un médicament (cf. Annexe 1) manque de précisions vis-à-vis des champignons. En effet, ce sont des aliments auxquels on peut extraire des principes actifs. Ceux-ci pourront être des médicaments avec une autorisation de mise sur le marché (AMM), si la preuve de leur efficacité est obtenue suite à de longues et coûteuses études (Bieuville, 2002).

Actuellement, on retrouve dans le commerce des champignons sous forme de poudre, de comprimés, de gélules, d'ampoules ou en macérations. Certains champignons sont préparés selon des procédés homéopathiques (granules). C'est le cas de l'amanite tue-mouche qui fournit le remède homéopathique *Muscaria*.

Les champignons s'utilisent différemment suivant la forme de leur préparation.

4.1) La poudre en vrac

La poudre peut s'oxyder ou s'éventer rapidement après l'ouverture du bocal. Ceci peut entraîner une diminution de la perte d'efficacité au cours du temps d'autant plus que le dosage en principe actif est incertain avec cette forme.

4.2) La poudre en gélules

Les gélules contiennent le principe actif dosé avec précision au milligramme près. C'est une utilisation facile, pratique et rapide ne nécessitant pas d'eau chaude. Il s'agit d'une forme idéale pour les personnes voyageant beaucoup. Le problème c'est que cette forme est moins bien tolérée par l'estomac. Elle est non certifiée biologiquement donc il n'existe pas de garantie sur la qualité du produit ou sur le niveau de pollution par des métaux lourds.

4.3) Les ampoules

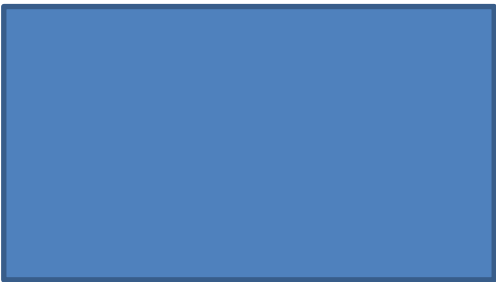
Pour les ampoules, un certificat biologique est requis. Cette forme est simple à prendre. Sous forme liquide, les principes actifs hydrosolubles sont bien assimilés. Cependant, les fibres du champignon ont été évacuées, généralement par filtration alors qu'elles présentent aussi un intérêt thérapeutique (Tardif, 2000).

Enfin, il faut noter que certains fabricants préparent des compléments alimentaires à base de mycélium uniquement. Néanmoins cette partie est nettement moins dosée que le carpophore qui a donc une utilité thérapeutique plus importante. Il faut donc veiller à toujours contrôler l'origine car certains fabricants ajoutent des principes actifs artificiellement à ces mélanges (Ernst, 2002). Une utilisation abusive ou non appropriée peut avoir un effet néfaste sur la santé du consommateur.

3ème partie: Etat des lieux en 2012 des recherches sur 9 champignons supérieurs et leur potentiel anticancéreux.

Les premières traces d'utilisation d'un point de vue médical, de champignons ont été retrouvées en Asie, mais aussi en France. Elles remontent à des milliers d'années. Cet usage traditionnel n'a aucune base scientifique. Les expérimentations s'avérant plus ou moins convaincantes, n'ont été retenues que certaines se transmettant de générations en générations. Néanmoins, le manque de recul sur ces remèdes naturels qui semblent efficaces, impose des études approfondies afin de définir leur réel intérêt thérapeutique et de créer de nouveaux médicaments pour le futur.

Le but de cet état des lieux est de recenser parmi les centaines de champignons décrits dans la littérature, ayant un potentiel anticancéreux, les neufs plus pertinents. Pour ceux-ci, à partir des études scientifiques publiées récemment, une fiche synthèse a été établie de la façon suivante.

Plan des fiches :	
-Nom(s)	
-classification	
-photo	
a) Morphologie	
b) Habitat	
c) Culture	
d) Consommation	
e) Indications et utilisations traditionnelles	
f) Composition chimique et études scientifiques sur un potentiel anticancéreux	
(études sur les animaux, Action sur le système immunitaire (rôle des acteurs, fabrication d'anticorps , rôle anti tumoral , rôle sur les cancers chimio induits, activités comparées aux autres champignons , rôle sur l'angiogenèse effet inhibiteur des métastases ,adjuvant des chimiothérapies, études sur l'homme, les effets indésirables)	
g) Conclusion	

***I-Agaricus blazei* Murillo ou ABM ou himematsutake ou gsarikustake ou Cogumelo del sol ou l'Agaric royal.**

Classification

Ordre : Agaricales

Famille : Agaricacées

Il s'agit ici des « agarics » au sens le plus strict, ou psalliotes. Les caractères retrouvés pour cette famille sont les suivants : sporée brun bistré à brun noirâtre ou noire. Les lames sont libres parfois collariées*. Le voile est partiel, un anneau est rarement présent car fugace, parfois doublé d'une armille (Courtecuisse, 2011).



Figure 8 : Image d'*Agaricus blazei* (Samuel, 2011).

a) Morphologie

Le pied est blanc, massif, épaissi à la base, muni d'un anneau. Le chapeau est de couleur ocre marron. Jeune, il est cubique légèrement mamelonné au sommet (Tardif, 2007).

b) Habitat

C'est un champignon saprophyte des forêts humides largement retrouvé dans les zones des tropiques, vers les régions boréales sur des sols riches en débris lignicoles de bois mixte.

c) Culture

Les conditions optimales de culture sont entre 23°C et 28°C avec un degré hygrométrique de 80%. Un coup de chaleur, ou à l'inverse un brusque coup de froid stoppent sa croissance. Il demande de plus un bon ensoleillement. Son milieu de culture de prédilection est le crottin de cheval. Les principaux lieux de culture sont le Japon, la Chine, la Corée, le Brésil, les Etats-Unis et Hawaï où ils poussent sur des grains de seigle. Cette méthode est certes plus coûteuse mais les concentrations en glycane sont meilleures. La plupart des cultures sont réalisées en milieu intérieur afin de mieux contrôler les conditions climatiques (Bieuville, 2002). Certains de ces centres réalisent leurs cultures sur des composts enrichis ou sur des substrats pasteurisés complétés avec des additifs azotés.

d) Consommation

Ce champignon est l'un des plus importants comestibles avec un intérêt à la fois culinaire et médical, des espèces biotechnologiques.

e) Indications et utilisations traditionnelles

Les premières utilisations décrites dateraient de l'empire byzantin où on effectuait une extraction des fractions solubles dans l'eau chaude et on l'utilisait ensuite comme médicament dans tout l'Extrême-Orient.

Son utilisation traditionnelle est décrite dans le cas de la prévention des cancers, du SIDA, des maladies métaboliques (diabète, hyperlipidémies), de l'artériosclérose et de l'hépatite B chronique (Bieuville, 2002).

f) Composition chimique et études scientifiques sur un potentiel anticancéreux

Sa composition chimique brute est de 90% d'eau, 2-40% de protéines, 2-8% de matières grasses, 1-55% de glucides, 3-32% de fibres, 8-10% de cendres (sels, métaux) (Firenzuoli *et al.*, 2008).

Cette composition par gramme de poids sec est de 7,5 mg d'eau, 488,5 mg de protéines, 35,3 mg de lipides totaux, 9,6mg de graisses saturées, 7,4mg d'acide palmitorénique, 28mg de graisses insaturées, 24,1mg d'acide linoléique, 38,3mg de sucres, 484,6mg de carbohydrates, 68mg de fibres, 415,6mg de saccharides, 91,4mg de béta-D-glycane, 79mg d'alfa-D-glycane, 16,2mg d'acides nucléiques, 229mg d'autres carbohydrates et 73,4mg d'ASH.

Sa teneur en minéraux par gramme de poids sec est de 24,60 mg de potassium ; 4,33 mg de Silice ; 8,90 mg de phosphore ; 2,36 mg de chlore ; 1,40 mg de magnésium ; 0,37 mg de fer ; 0,32 mg d'aluminium ; 0,25 mg de sodium ; 0,11 mg de zinc ; 0,12 mg de calcium ; 0,10mg de cuivre ; 0,17mg de manganèse.

En ce qui concerne, les vitamines par gramme de poids sec, on retrouve 354 mg d'ergostérol ; 44,2 mg de niacine ; 0,53 mg de vitamine B1 et 2,84 mg de vitamine B2 et de la vitamine B6 (pyridoxine) utile au métabolisme du tryptophane et B12 (cyanocobalamine) utile au métabolisme du globule rouge et de l'intégrité du système nerveux (Bieuville, 2002).

Le champignon entier, des extraits, l'agaritine, le blazeispirol et les fractions polysaccharidiques issues de ce champignon ont démontré un potentiel d'anticancéreux. Néanmoins, il existe des variations notables entre les extraits obtenus à partir de diverses cultures, d'où l'importance de bien les identifier.

f-1) Une activité antitumorale du champignon

Un travail montre que l'*Agaricus blazei* inhibe la croissance du cancer de la prostate *in vitro* et *in vivo* (Yu *et al.*, 2009). De plus, chez les souris avec tumeurs, une alimentation supplémentée en champignon permet d'observer un allongement de la durée de vie accompagné d'une diminution d'apparition de métastases (Wu MF *et al.*, 2011). De même cette supplémentation améliore la qualité de vie dans le cadre de chimiothérapies contre des cancers gynécologiques (Ahn *et al.*, 2004).

f-2) Les extraits aqueux

Une étude a été réalisée sur divers extraits obtenus après précipitation de l'extrait dans l'éthanol. Les résultats ont montré que seuls les extraits aqueux traités à 4°C, 21°C ou 60°C présentent un effet anti mutagène chez la souris traitée par du cyclophosphamide (un agent alkylant qui modifie le génome des cellules cibles). Deux de ces extraits ont été nommés B4 et B5. Ceux-ci ont montré une augmentation de la production du Tumor necrosis factor (TNF) et de l'interleukine-8 (IL8) par les macrophages chez le rat. Le B5 a aussi augmenté la concentration en acide nitrique.

Ces résultats évoquent un potentiel de traitement adjuvant au cyclophosphamide. De plus, la toxicité de ces extraits isolés s'est montrée nulle. En effet, l'administration de ces substances reste sans effet sur les cellules de la moelle ou sur les cellules sanguines (Delmundo *et al.*, 2001) .

f-3) L'*Agaricus blazei* extract (ABE)

L'ABE induit l'apoptose des cellules THP1 (leucémie humaine) via l'activation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) par la voie mitochondriale et par la répression constitutive de NF kappa B qui est un facteur de transcription impliqué dans la réponse au stress cellulaire. Ceci a été déduit suite à l'observation d'une augmentation des caspases activatrices et une surexpression des gènes de l'apoptose Bax et Bcl2 (Kim Mo *et al.*, 2011). Une étude montre que les souris inoculées avec des cellules de carcinome du côlon humain (HT29) ont une croissance des tumeurs plus lente avec la prise d'ABE (Wu MF *et al.*, 2010) .

D'autre part, l'ABE a une activité antigénotoxique. En effet, une augmentation du nombre de monocytes est observée ayant pour conséquence l'augmentation de l'élimination des cellules avec de l'ADN endommagé. Ainsi, une supplémentation peut être préconisée en préventif des lésions pré néoplasiques des cellules colorectales ou comme adjuvant à un traitement anticancéreux agressif sur les cellules saines (Ishii *et al.*, 2011).

f-4) L'ABM (*Agaricus blazei murill*)

La fraction ABM agit sur différents récepteurs biologiques comme le montre les diminutions des IL-2, des IL-4 et des interférons gamma sur des cellules humaines mononuclées sanguines (Firenzuoli *et al.*, 2008). De plus, l'ABM améliore l'apoptose induite par la doxorubicine (principe actif anticancéreux) chez l'homme dans les cellules constituant les carcinomes hépatiques par augmentation de la concentration intracellulaire en NF Kb (Lee *et al.*, 2011).

f-5) L'agaritine

L'agaritine contenue dans l'ABM induit également l'apoptose des cellules leucémiques de la lignée u937 via l'activation des caspases pro-apoptiques (Akiyama *et al.*, 2011).

f-6) L'ATF (acid treated fraction)

L'ATF est une fraction de bas poids moléculaire (20 kilo dalton (kDa)) de type alfa-1,4-béta, 1-6-glycane. Cette fraction a été testée sur des cellules de tumeur Meth-A sarcoma. Dans le sérum des animaux de l'expérience, le taux de protéines acides immunosuppressives est plus élevé que la normale. L'ATF a été ensuite donné à des souris porteuses de tumeurs. Une forte infiltration de cellule natural killer (NK), qui sont des cellules avec une activité anti tumorale marquée, a alors été retrouvée. L'ATF a donc une cytotoxicité sélective car n'affecte pas les cellules normales. De plus, une augmentation de l'expression des cellules Apo 2.7 est observée sur les membranes des mitochondries des cellules tumorales d'où la preuve d'une activation de l'apoptose. Une autre analyse concernant le cycle cellulaire montre que l'ATF induit une perte de la phase S sans affecter les cellules mononucléaires de la rate qui restent en phase G0 ou G1. Ainsi, la tumeur n'a pas pu se développer (Fujimiya *et al.*, 1998).

f-7) Les autres fractions de type polysaccharidiques

Depuis 30 ans, on a réussi à isoler à partir du mycélium de ce champignon, des polysaccharides ayant une activité antitumorale contre le sarcome* 180 à des doses de 10 mg/kg administrées pendant 10 jours. Lors de ces cures, une absence de toxicité sur des cellules saines est constatée. Il existe plusieurs fractions qui ont été nommées : FI0-a-béta, FA-1-a-alfa, FA-1-a-béta et FA-2-b-béta. Elles possèdent des liaisons bêta (1->3) et des liaisons majoritairement bêta(1->6)-D-glycane. Elles sont constituées à 50% de polysaccharides et à 43% de protéines. Un autre glucomannane avec une chaîne principale liée par des résidus bêta-(1->2)-D-mannopyranosyl, par des résidus bêta-(1->2)-D-mannopyranosyl et par des résidus bêta-D-glucopyranosyl-3-O-béta-D-glucopyranosyl est extrait et a montré une activité antitumorale significative (Mizuno *et al.*, 1999).

Une autre fraction obtenue à partir de l'hydroxyde de sodium, puis purifiée est nommée FIII-2b. Cette fraction est composée à 43% de protéines et à 50% de glucides. Elle a comme structure (1-6)-béta-D-glucopyranosyl. Il a une activité anticancéreuse significative. Cependant, les concentrations en cette fraction augmentent avec le degré de maturation du champignon (Firenzuoli *et al.*, 2008).

f-8) La fraction lipidique

Une fraction lipidique de type « ergostérol » extraite de ce champignon a été donnée *per os* à des doses de 400 et 800 mg/kg pendant 20 jours. Cela a retardé la croissance d'un sarcome 180 sur une souris sans aucun effet indésirable. De plus, l'ergostérol ne s'est pas montré cytotoxique envers les cellules saines (Takaku *et al.*, 2001).

Une autre expérience a été d'administrer l'extrait lipidique par voie intrapéritonéale aux doses de 5,10 et 20 mg/kg pendant 5 jours consécutifs. A la fin de cette cure, l'auteur a noté que la néovascularisation d'un carcinome* du poumon de Lewis a été inhibée. L'action antimorale est donc due en partie à l'inhibition directe de l'angiogenèse (Takaku *et al.*, 2001).

f-9) Le blazeispirol

Le blazeispirol est le produit de fermentation issu de ce champignon. Il induit la mort cellulaire des cellules Hep3b (hépatome, carcinome hépatocellulaire) grâce aux voies caspases dépendantes ou non. En effet, une diminution de la croissance de ces cellules cancéreuses et une augmentation du pourcentage de cellules en G1 sont observées. Il est constaté d'une part une augmentation des caspases 3 et 9 qui permettent l'activation de l'ADP ribose polynucléaire et d'autre part une régulation négative de bcl2 et bclx. Ceci explique une perturbation du potentiel de membrane de la mitochondrie de manière temps et dose dépendant. D'où un intérêt en chimiothérapie et chimio prévention (Su *et al.*, 2004).

g) Conclusion

Les substances issues d'*A.blazei* sont nombreux et très variables d'où la difficulté à les étudier pharmacologiquement. Néanmoins beaucoup d'études ont montré que ce sont des agents anticancéreux potentiels avec une action antiproliférative et cytotoxique. Ces actions sont démontrées *in vitro* et *in vivo* par une activation du système immunitaire et avec peu de toxicité. Mais ces recherches sont essentiellement réalisées sur des animaux. Cependant certaines études récentes comme celles de Luiz et Guterrez n'ont montré aucun effet de ces produits issus de ce champignon (Firenzuoli *et al.*, 2008).

En outre, le type de fabrication doit être défini avec précisions pour en faire un médicament (Hetland *et al.*, 2008) d'où ces nombreuses recherches ces dernières années au Japon, Corée, Chine et Taïwan (Zilotto *et al.*, 2009). Or, les champignons sont difficiles à obtenir et nécessitent un coût important pour croître, la source étant chère et non stable.

L'autre préoccupation actuelle est la présence d'agaritine dans les fractions obtenues. Malgré que cette substance se soit montrée un puissant anti leucémique, les études de tolérance ont révélé qu'elle pouvait s'avérer toxique chez les animaux (Firenzuoli *et al.*, 2008).

II-*Antrodia camphorata* (*Antrodia cinnamomea*) ou Niu-chang-chih - (pas de nom français retrouvé)

Classification

Ordre : des polyporales

Super famille des polyporoides

Famille des Fomitopsidaceae



Figure 9: Image d'*Antrodia camphorata* (Powel, 2011).

a) Morphologie

C'est une espèce de polypore, dépourvue de pied. C'est un champignon lignicole d'un rouge orangé à brun rouge. Sa chair est très amère avec une odeur caractéristique de camphre (Tardif, 2007).

b) Habitat

C'est une espèce endémique de Taïwan. Elle pousse uniquement dans les forêts tropicales humides sur les souches de *Cinnamomum kanehira*. C'est un parasite de la cavité interne de cette espèce végétale de la famille des Lauracées qui est un arbre riche en huile essentielle d'où l'odeur camphrée. Cependant, cet arbre est de plus en plus rare donc il est classé comme espèce végétale protégée.

c) Culture

Le Procédé de culture d'une fructification d'*Antrodia camphorata* comprend plusieurs étapes :

- 1) Fermenter un milieu de culture à 5-35°C contenant une levure pendant 30 jours,
- 2) Ajouter de la farine de bois dans le milieu de culture fermenté sous agitation,
- 3) Placer la farine de bois et le milieu de culture dans un récipient,
- 4) Stériliser ce récipient,
- 5) Inoculer les souches d'*Antrodia camphorata* dans le récipient, et le laisser dans un endroit avec une température comprise entre 5 et 35 °C pour observer la formation du mycélium,
- 6) Inoculer la farine de bois contenant le mycélium d'*Antrodia camphorata* dans un segment de bois,
- 7) Retirer le reste de la farine de bois sur le segment de bois, puis placer le segment de bois dans un environnement où la température est de 15-35 °C et où l'humidité est de 80-98%, le temps de former un corps de fructification d'*Antrodia camphorata*.
La fructification obtenue est épaisse et solide, et son contenu en triterpénoïdes est comparable à celui des champignons sauvages (Tsai *et al.*, 2008).

d) Consommation

Ce champignon n'est pas comestible. Aujourd'hui, on le retrouve sous forme de complément alimentaire non commercialisé en Europe mais fréquent à Taïwan. Il est disponible par fermentation dans du vin, à partir de cultures pures puis réduit en poudre, en comprimés ou en capsules (Geethangili *et al.*, 2009).

e) Indications et utilisations traditionnelles

Traditionnellement utilisé par les aborigènes comme tonique pour lutter contre l'épuisement. Il est utilisé aujourd'hui comme régulateur immunitaire, comme antitumoral, comme facilitant la circulation sanguine avec en plus des vertus antiallergiques, anti-oxydantes, anti-inflammatoires et anti-infectieuses. Il est préconisé en prévention des maladies hépatiques, des intoxications alimentaires, des diarrhées, des douleurs abdominales, de l'hypertension artérielle et des dermatites (Geethangili *et al.*, 2009).

f) Composition chimique et études scientifiques sur un potentiel anticancéreux

Le champignon entier, les extraits, l'ACEE, l'antroquinolol, le 4,7 diméthoxy 1-3 benzodioxole issus de ce champignon, ont montré une activité anticancéreuse.

f-1) Activité antitumorale du champignon

Une action antiproliférative des fructifications et du mycélium a été démontrée *in vitro* et *in vivo*. En effet, une inhibition de la signalisation intracellulaire est observée ce qui réduit le comportement invasif des tumeurs (Geethangili *et al.*, 2009).

Par exemple, ce champignon a des propriétés antitumorales sur les cancers du sein non répondeurs aux œstrogènes. En effet, celui-ci induit l'apoptose et inhibe les cyclo oxygénase de type 2 (cox 2) responsable de l'inflammation (Hseu *et al.*, 2007).

Ses composants diminuent aussi la toxicité des médicaments anticancéreux classiques (Geethangili *et al.*, 2009). Il est d'autre part proposé d'utiliser ce champignon comme alternative au traitement hormonal du cancer de la prostate (Chen *et al.*, 2007). Il peut être en outre un agent prometteur en chimiothérapie dans le cadre du cancer du poumon non à petites cellules par l'altération des protéines akt/pl3k/mTor d'après certaines recherches (Kumar *et al.*, 2011) .

f-2) Une activité anti métastatique et adjuvante des extraits du champignon

L'extrait du champignon a d'une part, une activité anti métastatique du cancer du sein humain de par la suppression de la voie de signalisation des MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases) (Yang *et al.*, 2011) .

D'autre part, une augmentation des effets de cytotoxiques « classiques » en association avec des extraits de ce champignon est observée. En effet, l'extrait augmente la cytotoxicité du paclitaxel (poison du fuseau dérivé de l'If) sur des cellules humaines cancéreuses d'ovaire type SKOV-3 et TOV21G. Ceci s'explique par une amplification de l'apoptose de par la production de protéines caspases 3, 8, 9 et de par la diminution de l'expression du bcl-xl (B-cell lymphoma-extra large) (Ly Chenu *et al.*, 2011).

f-3) L'extrait brut d'*Antrodia camphorata* dans le pétrole brut

L'ACCE (*A. camphorata* crude extract) est un extrait qui induit un frein à la réplication et qui inhibe la migration des cellules d'un carcinome invasif de la vessie (Peng *et al.*, 2007).

f-4) L'antroquinolol

L'antroquinolol de structure proche de l'ubiquinone ou coenzyme Q10, est isolé à partir du champignon. Cette molécule a montré une diminution dose dépendante lors de la prolifération cellulaire dans le cancer du pancréas (type PAN C-1 et CPIRM1). En effet, le cycle cellulaire a été interrompu en G1. De plus l'apoptose a été induite par une augmentation des Kras (GTPase protéine ayant une action dans la transduction) et de Bcl-x2. Un effet inhibiteur sur les voies P13-kinase/Akt1 M TDR inductrices du cycle cellulaire a été observé qui a pour conséquence un vieillissement cellulaire accéléré (Yu *et al.*, 2011).

f-5) Le 4,7 diméthoxy 1-3 benzodioxole

Le 4,7 diméthoxy 1-3 benzodioxole est extrait du champignon. Il a montré une activité antiproliférative sur des cellules humaines cancéreuses du côlon (COLO 205) par rapport à un groupe de cellules normales. Un arrêt du cycle cellulaire des cellules en G0/G1 est induit par une augmentation des protéines p53, p21 et p27 ; des caspases 3,8 et 9 ; par une augmentation du ratio bax/bcl-2 et par une diminution des cyclines. Ces variations ont été évaluées par comparaison du groupe supplémenté avec le groupe témoin (Lien *et al.*, 2011).

g) Conclusion

Peu d'essais sont réalisés sur l'homme. Les études *in vivo* ne sont jamais réalisées avec des dérivés purs. En effet, les activités biologiques observées des extraits purs sont moins importantes qu'un mélange d'origine.

Des études cliniques et des essais de toxicité sont nécessaires afin de confirmer l'utilisation traditionnelle et de garantir l'innocuité et l'efficacité de ce champignon (Geethangili *et al.*, 2009).

Le support de ce polypore est une espèce d'arbre très rare et protégée, la production de ce champignon à grande échelle semble donc difficile.

III-*Coriolus versicolor* (Tramète versicolor) ou *Polyporus versicolor* ou Kawaratake ou Yun Zhi ou Turkey tail.

Classification (Bon, 2004)

Classe : Agaricomycètes

Sous classe : Aphyllophoromycetidae

Genre : Polyporales

Famille : Coriolaceae



Figure 10 : Image de *Coriolus versicolor* (Mycodb, 2011).

a) Morphologie

Les chapeaux sont imbriqués, vite plats et minces, à revêtement satiné, avec des zones de diverses couleurs chatoyantes et variables. Les pores* ronds sont assez étroits et blanchâtres. La chair* est blanche coriace et élastique. Les spores mesurent 5,5x2,5 µm et sont de forme cylindro-elliptiques (Bon, 2004).

b) Habitat

Il est très commun en Europe occidentale et sous les climats tempérés à travers le monde, on le retrouve sur toutes sortes de bois morts (Bon, 2004).

c) Culture

Coriolus versicolor est facilement cultivable d'où un marché très lucratif (Bieuville, 2002). La culture s'effectue en 5-7 jours, à 25-27 degrés.

d) Consommation : non comestible (Bon, 2004).

e) Indications et utilisations traditionnelles

Très populaire, il est depuis longtemps utilisé dans la médecine traditionnelle chinoise pour les infections respiratoires. Aujourd'hui il est incontournable au Japon et en Chine, où il est recommandé de le consommer en poudre dans le thé tous les jours afin de rester en bonne santé. (Tardif, 2007). L'extrait aqueux de *Coriolus versicolor* est très largement prescrit en Chine dans le traitement de l'hépatite B et comme adjuvant dans le traitement du cancer du foie. Il est donc utilisé aussi bien dans la lutte anticancéreuse, l'immunomodulation et dans l'hépatoprotection (Chu KK *et al.*, 2002). Il est également connu pour limiter les effets secondaires des chimiothérapies traditionnelles et des radiothérapies (Chu KK *et al.*, 2002).

f) Composition chimique et études scientifiques sur un potentiel anticancéreux

Un essai clinique très récent a eu lieu en Malaisie. Il consistait à administrer pendant 28 jours par voie orale 5000 mg/kg d'extrait standardisé de ce champignon chez le rat. Ses résultats n'ont montré aucune toxicité aiguë ou subaiguë ni de mortalité (Hor *et al.*, 2011).

A la suite de ces résultats une méta-analyse a été réalisée à Hong Kong. Celle-ci montre un avantage de survie significatif de la supplémentation par rapport à la norme conventionnelle d'un traitement anticancéreux seul. Une plus grande survie dans les cas de cancers de l'estomac, de carcinome du sein et de cancer colorectal a été observée. L'avantage de cette supplémentation n'a cependant pas été significatif pour les cancers de l'œsophage ou de carcinome nasopharyngé (Eliza *et al.*, 2012).

Afin, de mieux analyser le champignon, on extrait dans l'eau chaude les polysaccharides thermostables qui seront ensuite purifiés (Cui *et al.*, 2003). On retrouve différents types de polysaccharides : PSK, PSP, Coriolan, D-II, l'ATSO, et le RPSP.

f-1) Le PSK (protéine bound polysaccharide k)

Le PSK est isolé de la souche de *Coriolus versicolor* nommée CM-101 (NgTB *et al.*, 1998). Cette protéine de poids moléculaire d'environ 94000 Daltons (Da), est commercialisée sous le nom de KRESTIN®. On le retrouve autrement sous la forme d'une poudre brunâtre (Hauteville, 1996).

f-1-1) Composition

Le PSK est riche en acides aminés tels que l'acide aspartique, l'acide glutamique, la valine, la leucine, la lysine et l'arginine. Cette partie protéique est liée à un polysaccharide constitué de glucose principalement, et minoritairement de galactose, de mannose, de xylose et de fructose. Cette fraction est extraite à partir du mycélium avec de l'eau chaude dans laquelle elle est soluble. La structure principale de la partie polysaccharidique est de type bêta-glucane qui est branchée avec des liaisons (1->3), (1->4) et (1->6). Il y a deux formes de liaison entre les régions protéiques et polysaccharidiques : l'une est une liaison O-glycosidique entre une sérine (ou un résidu thréonine) dans la chaîne peptidique et un groupement hydroxyle dans la chaîne des sucres, l'autre est une liaison N-glucosidique entre un acide aspartique et un groupement hydroxyle (Hauteville, 1996).

f-1-2) Une activité immunostimulante

Le PSK agit par médiation de l'hôte grâce à une activité immunostimulante générée par l'augmentation de production de cytokines. Ces dernières favorisent ou restaurent la prolifération des lymphocytes spléniques et leur permettent ainsi d'exercer leurs activités cytotoxiques sur les cellules tumorales de souris. Il est donc utilisé cliniquement par voie orale comme agent anti tumoral de type immunomodulateur, avec une action démontrée contre les tumeurs allogéniques et congénitales. On lui a également concédé des propriétés antimicrobiennes et antivirales (Chang *et al.*, 1993).

f-1-3) Une activité antitumorale

Le PSK agit à plusieurs niveaux :

- Il supprime l'adhésion des cellules entre-elles et diminue la production des cellules cancéreuses.
- Il supprime l'adhésion tissulaire de la tumeur aux cellules endothéliales grâce à l'inhibition de l'induction de l'agrégation des plaquettes par la tumeur.
- Il inhibe l'angiogenèse de la tumeur grâce à une modulation de la production de cytokines.
- Il inhibe la mobilité des cellules tumorales empêchant leur migration par la voie sanguine. (Kobayashi *et al.*, 1995).

Le PSK agit donc comme la superoxyde dismutase (SOD) d'où la restitution de l'activité des lymphocytes natural killer (NK) avec la collaboration de la catalase chez les sujets cancéreux.

En effet, les lymphocytes NK perdent leur activité cytotoxique à cause des espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui changent leur surface par une charge négative empêchant leur adhésion aux cibles cancéreuses (Nakamura *et al.* 1998). La SOD empêchant la réaction de la ROS, les NK restent capables de reconnaître les cellules cancéreuses comme dangereuses et de les détruire (Ooi *et al.*, 2000).

L'action du PSK sur la synthèse d'oxyde d'azote par des macrophages intra-péritonéaux a été observé *in vitro* et non *in vivo* sur des cellules cancéreuses (Asai *et al.*, 2000). Ainsi le PSK, permet de stimuler les cellules de l'inflammation (neutrophiles, macrophages) diminuées par le cancer. D'où l'intérêt de combiner le PSK à un traitement afin de modifier la réponse biologique (BRM) (Ishihara *et al.*, 1998).

f-1-4) Une activité antimétastatique

Une étude a montré que le PSK a une activité suppressive de plusieurs types de cancérisations sur des métastases pulmonaires induites par le méthylcholanthrène, sur des cellules du cancer de la prostate (DU 145M), sur des métastases lymphatiques de la leucémie P388, sur les métastases artificielles d'hépatome de rat AH60C, sur la métastase artificielle de cancer du côlon 26 de la souris et sur la métastase artificielle de leucémie RL du mâle murin. De plus, il y a amélioration de la survie des modèles animaux ayant développé des métastases spontanées (Kobayashi *et al.*, 1995).

f-1-5) Une Activité adjuvante

Un essai clinique de 1976 à 1985, a été réalisé au Gunma university hospital au Japon. Cet essai inclut 185 patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules de stade I à III qui ont été traités par radiothérapie et par administration orale de PSK. Ce groupe a été comparé à un groupe uniquement traité par radiothérapie. La survie a été évaluée à 2 et 5 ans pour ces deux groupes, une différence significative a été observée avec de meilleurs résultats dans le groupe supplémenté (Hayakawa *et al.*, 1993).

A la suite de ces résultats, l'association PSK/5FU est recommandée dans le traitement de certains cancers au Japon (Dutein, 2002).

En effet, le PSK est actuellement utilisé comme adjuvant des cancers gastro-intestinaux au Japon, et des cancers bronchiques à petites cellules car il inhibe la prolifération des cellules HL60. En effet, une plus importante activation des caspases 3 suivie d'apoptose a été observée lors de supplémentation en PSK (Hirahana *et al.*, 2011).

Le PSK potentialise le trastuzumab (anticorps monoclonal recombiné utilisé comme anticancéreux dans certaines formes du cancer du sein) médiée par la ADCC (Antibody Dependant Cell mediated Cytotoxicity soit la cytotoxicité liée aux anticorps) comme le montre l'augmentation des interférons gamma qui favorisent la lyse des K562 (cellules de leucémie chronique). Sur les cellules HER-2 cette thérapie est ciblée grâce aux anticorps contre SKBR3 et MDA-B 231 (type cancer du sein) par la voie indépendante IL-12 (Lu H, 2011).

L'utilisation combinée du PSK avec le docetaxel (principe actif anticancéreux) augmente l'effet suppresseur de tumeurs visibles. En effet, sur les adénocarcinomes de prostate de souris transgéniques, il a été observé un plus grand nombre de cellules en apoptose ainsi qu'une faible diminution de globules blancs et une faible infiltration de tumeur (Wenner *et al.*, 2011).

f-2) Le PSP : (protéin bound polysaccharide).

Le PSP est une glycoprotéine d'un poids moléculaire de 100 kDa. Elle a été isolée de la souche de *Coriolus versicolor* nommée COV-1 (Ng TB *et al.*, 1998). Le PSP est composé d'une partie glucidique contenant 74,6% de glucose ; 4,8% de xylose ; 2,7% de galactose ; 2,4% de fructose ; 1,5% de mannose et d'un polypeptide et une partie protéique dont la composition en acides aminés est 0,58% Glu ; 0,4% Asp ; 0,32% Ser ; 0,26% Ala ; 0,26% Gly ; 0,24% Leu ; 0,23% Thr ; 0,22% Ile ; 0,18% Arg ; 0,18% Val ; 0,17% Trp ; 0,15% Phe ; 0,15% Tyr ; 0,1% Pro ; 0,09% Cys ; 0,07% His ; 0,04% Met (Collins *et al.*, 1997).

f-2-1) Une action sur le système immunitaire

Le PSP induit dans les expérimentations animales, un accroissement de la production d'interféron (IFN)-gamma, d'IL-2 ainsi qu'une augmentation de la prolifération des cellules T. Il active la transcription du gène codant pour le TNF dans les macrophages du péritoine de la souris, indiquant ainsi qu'il possède un effet immunomodulateur (Collins *et al.*, 1997). Une étude montre l'atténuation de la prolifération des cellules leucémiques humaines *in vitro* et *in vivo* par une induction de l'apoptose par la voie mitochondriale (Ho Cy *et al.*, 2006).

f-2-2) Un rôle d'adjuvant aux chimiothérapies

Le PSP a subi des essais cliniques en double aveugle de phase II et III en Chine. On a constaté une augmentation significative de la survie à 5 ans en augmentant la qualité de vie pour des cancers de l'œsophage. Il a contribué à diminuer les douleurs ainsi qu'à relancer le système immunitaire chez 70-90% des patients souffrant d'un cancer de l'estomac, de l'œsophage, du poumon, de l'ovaire et du col de l'utérus (Kidd *et al.*, 2000).

Le PSP, complète l'action du cyclophosphamide (immunosupresseur alkylant). En effet il lutte contre son effet dépresseur sur les cellules de la lignée blanche et contre la réaction d'hypersensibilité retardée (Chan *et al.*, 2006).

f-3) Le Coriolan

Le Coriolan est un polysaccharide extra cellulaire isolé du filtrat de culture du *Coriolus versicolor*. Il est constitué de 97,2% de D-glucose. Sa structure est très ramifiée. Elle est principalement constituée de liaisons bêta (1->3) et de quelques liaisons (1->6) (Naruse *et al.*, 1974).

Il inhibe la croissance du sarcome 180 implanté en sous cutané chez la souris (Collignon *et al.*, 1985).

f-4) Le DII

Le DII est un polysaccharide soluble dans l'eau isolé à partir du mycélium de *Coriolus versicolor*. Il est obtenu par extraction aqueuse à chaud, puis par précipitation dans l'éthanol. Il est analysable par chromatographie échangeuse d'ions.

C'est un glucane de poids moléculaire d'environ 2 000 000 Daltons. Il est composé d'une unité structurale à quatre résidus D-glucopyranose. La chaîne principale de type bêta-D-(1->3) glucopyranose, sur laquelle sont branchés les trois résidus de glucose en position 6, reste le D-glucopyranose lié en bêta (1->6).

Il inhibe la croissance des cellules du sarcome 180 implantées en sous cutané chez la souris par l'administration d'une dose de 5mg/kg en intrapéritonéal, en intraveineux, en sous cutané ou en intramusculaire (Sugiura *et al.*, 1980).

f-5) L'ATSO

L'ATSO est un protéopolysaccharide acide de configuration bêta, intracellulaire. Il est isolé à partir du mycélium de *Coriolus versicolor* par extraction aqueuse à chaud et par précipitation éthanolique. Les principaux constituants sont des hydrates de carbone (68%) avec principalement du glucose, du galactose, du mannose, du fructose et 27,4% d'acides aminés (comme l'Acide glutamique, acide aspartique, lysine et la glycine principalement).

Il inhibe la croissance du sarcome 180, implanté en sous cutané chez la souris (Ito *et al.*, 1973).

f-6) Le RPSP

Le RPSP est une fraction de polysaccharide obtenue par chromatographie liquide haute performance (HPLC).

La dose nécessaire pour provoquer 50% d'inhibition pendant 3 jours a été approximativement de 250µg de RPSP par millilitre de volume injecté. L'administration de RPSP a permis de diminuer significativement la croissance de la masse cancéreuse sans aucun effet secondaire ni aucune lésion pathologique sur les principaux organes vitaux (cœur, poumon, le foie, la rate et les reins). Ces résultats montrent une inhibition directe sur la croissance des tumeurs *in vitro*, la prévention avec cet extrait a été vérifiée *in vivo* sur des animaux. Ces observations sont probablement contrôlées de la même façon par des effets immuno modulateurs (Dong *et al.*, 1996).

g) Conclusion

Même si les produits oraux ont montré leur efficacité, les essais sur les activités pharmacodynamiques restent limités. L'utilisation est basée aujourd'hui essentiellement sur l'expérience (Chu KK *et al.*, 2002). Les résultats des essais cliniques et de la méta-analyse sont encourageants, néanmoins, aucune étude n'a été réalisée pour le moment en Europe.

IV-*Flammulina/Collybia velutipes* (collybie à pied velouté), enokitake Enoki

Classification (Courtecuisse, 2011)

Classe : Aphyllophoromycetideae

Sous-classe Classe : Agaricomycetideae

Ordre : Tricholomatales

Famille : Physalacriaceae ou Xerulaceae (Courtecuisse, 2011) issue des anciennes Dermolomataceae p.p.

Genre : *Flammulina*

Ce sont des collybioïdes, à chapeaux visqueux. Le stipe est velouté. La texture est un peu coriace et la microscopie est particulière (cystides).



Figure 11 : Image de *Flammulina velutipes* (MycoDB, 2011)

a) Morphologie

Le chapeau mesure 5-10 cm de diamètre, il est plat, visqueux, jaune orangé à fauvâtre vif. Les lames sont larges, peu serrées de couleur crème ochracé. Le stipe mesure 5-8 x 0,5 cm. Il est typiquement velouté de brun roux sombre à noirâtre vers la base, sommet blanc jaunâtre glabre. La chair est pâle, inodore. Les spores mesurent 8x5 µm. On observe la présence de dermatocystides et de poils gélifiés (Bon, 2004).

b) Habitat

Il est assez commun. Il s'agit d'un champignon qui pousse en touffe (10 à 20 spécimens) sur les souches et branches mortes des feuillus. Il apparaît en hiver (Bon, 2004).

c) Culture

Il est cultivé au Japon

d) Consommation

C'est un bon comestible (Courtecuisse, 2011).

e) Indications et utilisations traditionnelles

Il est connu comme champignon possédant des propriétés anti-tumorales et immunostimulantes.

f) Compositions chimiques et études scientifiques sur un potentiel anticancéreux

On retrouve dans les composés actifs des sesquiterpènes des polysaccharides (EA3, EA5, EA501, EA6 et SFA1), des glycoprotéines (proflamine) et une protéine (FIP-fve).

f-1) Les sesquiterpènes

Les sesquiterpènes sont des dérivés de type alfa-cuparénone. Ils ont des propriétés antibiotiques (Ishikawa *et al.*, 2000).

f-2) L'énokipodine A

La structure de l'énokipodine A est de type 2, 3, 4, 5-tétrahydro-2,7-dihydroxy-5, 8, 10, 10-tétraméthyl-2,5-méthano-1-benzoxépine (Ishikawa *et al.*, 2000).

f-3) L'énokipodine B

L'énokipodine B est le produit d'auto-oxydation de l'énokipodine A. Sa structure est de type 5-méthyl-2-(oxo-1, 2, 2-triméthylcyclopentyl) benzoquinone (Ishikawa *et al.*, 2000).

f-4) L'EA3, l'EA5 et l'EA501

Dans l'extrait aqueux du carpophore on retrouve deux polysaccharides. Le premier nommé EA3 est un bêta (1->3) glycane, le second EA501. Celui-ci, peut être purifié par chromatographie sur séphadex G-200. Cette forme purifiée s'appelle l'EA5. Ce polysaccharide EA5 est composé essentiellement de glucose, de galactose, de mannose et d'arabinose (Dutein, 2002).

L'activité anti tumorale de ces polysaccharides a surtout été démontrée chez la souris. Ces études rapportent que l'EA3 montre un taux d'inhibition de 82% à la dose de 1mg/kg/jour et L'EA5 un taux de 84% (Yoshioka *et al.*, 1973 et Ikekawa *et al.*, 1973). Cependant, l'EA501 est le composé possédant le taux d'inhibition sur le sarcome 180, le plus important.

f-5) L'EA6

L'EA6 est un polysaccharide se liant aux protéines. Il permet la potentialisation de l'immunité spécifique de l'hôte (Otagiri *et al.*, 1983).

f-6) Le SFA1

Le SFA1 est un polysaccharide qui comporte des liaisons bêta-(1->3) glucose. Dans une étude clinique, il a été constaté que ce constituant, injecté en intrapéritonéal à des souris présentant un sarcome 180 provoquait une prolifération de lymphocytes, une dilatation vasculaire et une hémorragie. La progression du sarcome 180 des souris a été inhibée. Cependant cette inhibition a lieu uniquement *in vivo* car son action est médiée par des cellules du système immunitaire (Leung *et al.*, 1997).

f-7) Le proflamine

Le proflamine est une glycoprotéine isolée du mycélium. Elle est efficace par voie orale contre des tumeurs allogéniques ou syngéniques* (sarcome 180, mélanome B-16), l'adénocarcinome 755 et le lymphome de Gardner. Elle augmente la formation d'anticorps et active la croissance lymphocytaire (Wasser et Weis, 1999).

f-8) Le FIP-fve (Fungal immunomodulatory protein of *flammulina velutipes*)

f-8-1) Une action sur le système immunitaire

Le FIP-fve est composé de 114 acides aminés. Cette protéine a prouvé son efficacité sur les lymphocytes circulants humains. En effet, elle a supprimé les réactions anaphylactiques induites chez la souris en augmentant la production d'IL-2 et d'IFN-gamma. Ces deux cytokines sont impliquées dans les allergies et les œdèmes (Ko *et al.*, 1995). C'est pour cette raison que la FIP-fve est connue et utilisée pour calmer les allergies au gluten, soja et aux protéines de lait de vache.

f-8-2) Un rôle antitumoral

Cette protéine immunomodulatrice active les lymphocytes tueurs lors de son administration de 10 mg/kg *per os*. En effet, une augmentation de la durée de vie a été rapportée ainsi qu'une diminution de la croissance de la tumeur de BNL 1 MEA 7R.1 (carcinome hépatocellulaire) de classe I et des CD (cluster différenciation) 80 de classe II qui sont des molécules co stimulatrices sur les mononucléaires du sang. De plus, une diminution de l'angiogenèse a été observée (Chang *et al.*, 2009) .

Le FIP-fve est aussi actif sur les cellules du virus papillome humain (VHP) responsable du cancer de l'utérus. Il induit, en effet la production d'anticorps. Ces anticorps limitent l'expansion virale par stimulation de la production d'IFN gamma, de CD4+ (qui augmentent la survie), de CD8+ (qui permettent l'activation des cellules tueuses) ainsi que de cellules dendritiques (qui sont spécifiques de l'antigène) (Ding *et al.*, 2009) .

g) Conclusion

Ce champignon contient des fragments intéressants pour la lutte contre le cancer. Le FIP-fve semble être le plus prometteur. Il est néanmoins important de réaliser des études portant sur l'homme afin d'en évaluer une certaine toxicité.

***V-Ganoderma lucidum* ou le ganoderme luisant, *Polyporus lucidus* ou polypore luisant ou *Boletus lucidus* ou Ling chi reishi ou Mannentake.**

Classification : Agaromycètes groupes non lamellés, polypores à hyménophore poré (Courtecuisse, 2011)

Ordre des Polyporales

Famille : Ganodermataceae

Autrefois, cette famille était érigée en ordre des Ganodermatales. Les caractères communs étaient dus à la présence d'une croûte dure souvent brillante à la face supérieure, de spores à endospore* spinuleuse *ou verruqueuse* pour les espèces européennes ou d'épispore* plus ou moins continues avec le genre *Ganoderma* (Courtecuisse, 2011).



Figure 12 : Image de *Ganoderma lucidum* (MycoDB, 2011).

a) Morphologie

Le Chapeau mesure 6-12 cm de diamètre. Il est souvent réniforme*, à croûte vernissée rouge grenat, plus ou moins cabossée ou ruguleuse. Les pores sont blanchâtres puis roux. Le stipe est latéral mais souvent vertical, un peu onduleux, concolore ou plus sombre. La chair est fauvâtre. Les spores mesurent 12x8µm. Elles sont verruqueuses à base tronquée (Bon, 2004).

b) Habitat

Ce champignon peu commun, rencontré dès le Printemps dans les régions tempérées, est essentiellement retrouvé sous les troncs de feuillus (Bon, 2004).

c) Culture

En raison de la longue période nécessaire à la formation du basidiocarpe, l'utilisation de la fermentation submergée semble être la meilleure alternative pour la production de biomasse mycélienne et de ses composants bioactifs. Néanmoins, les études menées ont été presque entièrement limitées à l'échelle du laboratoire. C'est pour cela que des recherches sont nécessaires pour développer et améliorer à grande échelle des stratégies pour la production de biomasse (Wagner *et al.*, 2003).

d) Consommation

La chair étant très coriace n'est pas comestible (Bon, 2004). Il existe néanmoins de nombreux compléments alimentaires à base de ce champignon.

e) Indications et utilisations traditionnelles

Ganoderma lucidum est associé à la santé, la longévité, la sagesse, la force, la royauté et le bonheur depuis plus de deux mille ans. Au Vietnam, il est considéré comme le champignon de l'immortalité.

Les études récentes ont accordé à ce champignon des propriétés analgésiques, sédatives, anti-hépatotoxiques, anti inflammatoires, antitumorales, cardiotoniques, hypoglycémiantes, hypocholestérolémiantes, hypotensives, immunomodulatrices et antiagrégante plaquettaire, (Hauteville, 1996). Une action sur le système respiratoire et un pouvoir antihistaminique avec les acidea ganoderiquee C et D par inhibition du relargage d'histamine des mastocytes, ont également été décrits (Kohda *et al.*, 1985).

D'autres travaux rapportent un effet stabilisant de membrane du mastocyte, (Tasaka *et al.*, 1988) une régulation du système nerveux (Kasahara *et al.*, 1987), une action myorelaxante , une protection et stimulation du foie (Jong *et al.*, 1989) ainsi qu'une protection contre les radiations (Hsu *et al.*, 1990).

f) Composition chimique et études scientifiques sur un potentiel anticancéreux

Le sporophore contient des hydrates de carbone (sucres réduits et polysaccharides), des acides aminés, un taux faible de protéines, des stéroïdes, des triterpènes, des lipides, une petite quantité d'ions inorganiques, des alcaloïdes, des glucosides, des glycosides coumariniques, des huiles essentielles, de la riboflavine et de l'acide ascorbique (Ying *et al.*, 1987).

f-1) Un champignon utilisé comme adjuvant aux chimiothérapies classiques

Dans certains pays le *Ganoderme lucidum* est donné en association avec le 5 HT3 (sétron) pour son pouvoir antiémétisant (Haniadka *et al.*, 2011).

En outre ce champignon est un agent auxiliaire à la chimiothérapie qui supprime la prolifération du stress oxydatif dans les lignées du cancer de l'ovaire OVCAR-3 (Hsieh *et al.*, 2011). De plus, une augmentation de l'activité antitumorale de p53 est observée sur des cellules cancéreuses des ovaires par amplification de l'activité cytotoxique du cisplatine (Zhao *et al.*, 2011).

f-2) Les spores

L'utilisation des spores de *G. lucidum* est suggérée comme adjuvant de thérapie antitumorale après l'observation d'une réponse de prolifération des splénocytes. Celles-ci ont induit une activité antitumorale sur le cancer du poumon de Lewis chez la souris (Guo *et al.*, 2009).

f-3) Le lzps 1

Le lzps1 est extrait des spores et cette substance montre une activité antitumorale potentielle. (Jiang *et al.*, 2005).

f-4) Les extraits

Une publication japonaise fait part de l'existence d'une substance contenue dans l'extrait soluble de *Ganoderma lucidum* qui supprime le développement des cancers colorectaux (Oka *et al.*, 2010). De plus, l'extrait de *Ganoderme lucidum* a une action antiproliférative et anti invasive sur les adénocarcinomes de l'estomac (Jang *et al.*, 2011). Concernant les cellules NB4 de la leucémie aiguë promyélocytaire humaine, leur apoptose est induite par l'extrait de *Ganoderma lucidum* qui inhibe les akt (protéine kinase b) et les erk (Extracellular signal-regulated kinase) (Calvino *et al.*, 2010).

Les études toxicologiques après administration à fortes doses et à long terme ont montré que la supplémentation en extrait n'a pas altérée les fonctions vitales de l'organisme chez les rats, les souris, les lapins et les chiens. Aucun trouble significatif n'a été observé, ni sur le plan biochimique, ni sur le plan hématologique après un traitement de 6 mois avec 240mg d'extrait lyophilisé quotidien. Ce champignon a donc un potentiel médical certain, d'autant plus qu'il très bien toléré (Chen *et al.*, 1986 et Kanmatsuse *et al.*, 1985).

f-5) La protéine Ling Zhi 8 (LZ8)

Cette protéine est isolée du mycélium dont la structure complète a été déterminée par une étude (Tanaka *et al.*, 1988). Elle est séquencée en 110 résidus d'acides aminés. On retrouve surtout de l'acide aspartique et de la valine. Son poids moléculaire est de 12 400 Daltons. Il a été noté une similitude avec la partie variable de la chaîne lourde des immunoglobulines, à la fois dans la séquence et dans la structure secondaire.

In vitro, cette protéine agglutine les globules rouges de moutons mais pas les globules rouges humains.

In vivo, lorsqu'elle est administrée de façon répétée, LZ8 empêche l'apparition d'une réaction anaphylactique systémique chez des souris sensibilisées à un antigène.

Le LZ8 active plus spécifiquement la prolifération des lymphocytes T. Ceci résulterait de la production d'interleukine 2 par les monocytes et de l'augmentation de l'expression des récepteurs à l'IL2, l'ICAM 1 sur les lymphocytes (Haak-frendsho *et al.*, 1993).

Les études récentes ont montré que LZ8 a une action immunomodulatrice sur les cellules gastriques cancéreuses de type CGT-7901 (Liang *et al.*, 2011). De plus, il est un médiateur de l'arrêt de la croissance cellulaire des cellules du cancer du poumon (type 57 MDM2) en G1 par une voie p53 dépendante (Wu CT *et al.*, 2011).

f-6) Les glucanes

Les glucanes sont extraits du carpophore. Ils sont de type bêta-D-glucane. Des études ont permis de distinguer en réalité deux glucanes dont a été précisée l'ossature. Elle est constituée d'unités D-glucopyranosyl reliées entre elles par des liaisons bêta (1->3). Cette chaîne est substituée sur les carbones en position 6 toutes les 3 unités par un groupement unique D-glucopyranosyl. Ces deux glucanes ont deux poids différents.

Le plus petit a inhibé plus fortement le sarcome 180. Le poids de ce principe actif doit être compris entre 100 000 et 110 000 daltons pour qu'un effet soit observé (Usui *et al.*, 1981). Cette substance est présente dans le mycélium et dans le carpophore. Les concentrations de cette substance varient en fonction du niveau de croissance du champignon (Batut, 1995).

f-7) Le GL-1

Le polysaccharide GL-1 a été isolé des sporophores du *G.lucidum*. C'est un arabinoxylglucane qui comprend une chaîne carbonée principale et des chaînes latérales de liaison de type (1->4)-alpha-D-glucopyranosyl,(1->4)-bêta-D-glucopyranosyl,(1->6)-bêta-D-glucopyranosyl,(1->3) bêta-D-glucopyranosyl.

Cette substance s'est avérée fortement inhibitrice de la croissance du sarcome 180 chez la souris (Miyazaki *et al.*, 1981).

f-8) Les lipides actifs

Les lipides actifs sont extraits des spores du champignon. Ils induisent l'apoptose des cellules THP-1 (Leucémie humaine) par l'intermédiaire des voies MAPK (Mitogen-activated protein kinase) et P13K (Phosphoinositide 3-kinase) en activant les caspases 3,8 et 9 qui sont pro apoptotiques (Wang *et al.*, 2011).

f-9) Les dérivés terpéniques

Les triterpènes de *Ganoderma lucidum* protègent les cellules normales des dommages radio induits en diminuant la réaction au stress oxydatif et la formation de radicaux oxygénés en intracellulaire tout en augmentant l'activité anti oxydante endogène des lymphocytes spléniques (Smina *et al.*, 2011).

Une étude américaine conforte ces observations et identifie le triterpène lanostanoïdique (ganodermanontriol) comme la substance active supprimant la croissance des cellules cancéreuses du côlon (Jedinak *et al.*, 2011).

Il a été isolé de la cuticule du carpophore des acides de type lanostaniques (triterpènes) : les acides ganodériques A et B. Six autres acides lanostaniques (acide ganodérique T à Z) ont été isolés du mycélium par extraction au chlorure de méthylène et séparés par chromatographies successives sur colonne de silice. Ces six molécules possèdent un groupement ionisable à une extrémité avec un groupement carboxy et à l'autre extrémité une tête polaire. Il semblerait que ce soit un caractère important pour l'action cytotoxique vis-à-vis de cellules d'hépatome HTC *in vitro* (Toth *et al.*, 1983).

D'autres triterpènes ont été isolés du carpophore, les acides ganodériques C et D qui inhibent la libération d'histamine par les mastocytes (Komoda *et al.*, 1985).

L'acide ganodérique par nature module et/ ou supprime la croissance des cellules invasives du cancer du sein par la voie AP1-NFkB (Jiang, 2008). Il induit en effet, des dommages de l'ADN en arrêtant les cellules au stade G1 du cycle cellulaire de ces cellules cancéreuses du sein (Wu GS *et al.*, 2011) de type MCF-7 et MDA-MB 231 (Kennedy *et al.*, 2011).

Deux autres terpènes, l'acide lucidéniq O et la lactone lucidéniq, inhibent l'activité de plusieurs ADN polymérases de cellules eucaryotes (Dutein, 2002).

f-10) Le cérevistérol

Le cérevistérol est un stéroïde. Il présente une activité cytotoxique en inhibant l'activité de l'ADN polymérase alfa qui est impliquée dans la réplication de l'ADN nucléaire (Mizushina *et al.*, 1999)

g) Conclusion

Le *G.lucidum* est un alicament pouvant être utilisé en prévention des cancers et des métastases mais de nombreux tests sont encore nécessaires. Actuellement, les résultats des recherches ne sont pas assez clairs pour en faire un médicament anticancéreux dans l'avenir. Il manque de preuves scientifiques. Il n'y a jamais eu d'essais sur l'homme en première intention, mais son efficacité, sa bonne tolérance et son utilité en complément alimentaire sont démontrées chez les animaux. Néanmoins, pour la production d'un nouveau médicament, les chercheurs rencontrent des problèmes liés à sa production de masse, d'où un problème d'approvisionnement de celui-ci.

***VI-Grifola frondosa*, Polypore en fronde ou Maitake.**

Classification :

Agaromycètes (groupes non lamellés à hyménophore* plus ou moins lisse) (Courtecuisse, 2011).

Ordre : Polyporales

Famille : Polyporaceae

Genre : Polyporus



Figure 13 : Image de *Grifola frondosa* (MycoDB, 2011)

a) Morphologie

Les chapeaux sont nombreux, imbriqués, horizontaux, minces, ruguleux ou vergétés. Ils sont de couleur gris jaunâtre ou chamois, et poussent en touffes de 20 (30) cm. Les pores de couleur blanche sont décurrents un peu allongés vers la base. Les stipes sont latéraux, parfois subnuls, ou cônés et en masse épaisse. La chair blanche est peu coriace à odeur spéciale de purée de pommes de terre ou de houblon. Les spores mesurent 4-6 μm , et sont d'allure elliptique (Bon, 2004).

b) Habitat

C'est un champignon qui pousse dès la fin de l'été. Il est plutôt commun des régions tempérées. On le retrouve sur des souches de feuillus (Bon, 2004).

c) Culture

Il est difficile à cultiver. De plus en fonction de la terre, il existe diverses variétés contenant des substances actives différentes. Cependant, les variétés asiatiques sont plus intéressantes d'un point de vue de leur composition (Shen *et al.*, 2002).

d) Consommation

A l'état frais, c'est un bon comestible. Il est également vendu sous forme d'extrait, commercialisé comme compléments alimentaires, sous formes de gélules, de comprimés, de liquide. La posologie recommandée est de 1500 à 2000 mg d'extrait par jour en deux à trois prises pour le champignon entier séché, les doses peuvent être doublées voire triplées en cas de cures courtes (Bieuville, 2002).

e) Indications et utilisations traditionnelles

Pour les indiens d'Amérique du Nord, il est l'un des plus importants champignons médicinaux. Il est utilisé de manière ancestrale comme tonique général ou pour stopper les hémorroïdes (Bieuville, 2002).

f) Composition chimique et études scientifiques sur un potentiel anticancéreux

Il s'agit d'un champignon riche en minéraux et en vitamines (potassium, calcium, magnésium ainsi que des vitamines D ou ergostérol, vitamine B2 ou riboflavine, la vitamine PP ou B3 ou l'acide nicotinique ou niacine et la vitamine C ou acide ascorbique). Il contient également des fibres, des protéines et des polysaccharides.

Il existe différents constituants ayant une action potentiellement anticancérogène : le grifolane, la fraction D, des polysaccharides, le MT2, la lectine (GFL).

f-1) Un effet antiprolifératif du champignon

Une étude a montré qu'une supplémentation en champignon inhibait la prolifération de 4 lignées humaines de cancer gastrique (TMK-1, MKN28, MKN45 et MKN-741) de façon temps dépendante. L'inhibition de croissance la plus importante a été de 90% sur la lignée TMK-1 après 3 jours de traitement seulement. Pour ces quatre lignées, la coloration des cellules étudiées a montré une condensation nucléaire avec présence de corps apoptotiques. Les dosages ont permis de constater un taux en caspases 3 supérieur aux taux des cellules contrôles de l'étude (Shomori *et al.*, 2009).

f-2) Le Grifolane

Le grifolane (GRN) est extrait du carpophore. Son squelette glycosidique est constituée d'une chaîne principale de type bêta-(1->3)-Glc et d'une chaîne latérale de type bêta-(1->6)-Glc. Sa masse moléculaire est de 5 millions de Daltons. Son hyper structure est une triple hélice. Le GRN augmente l'activité *in vitro* et la production d'IL-1, TNF-alfa et d'IL-6 (Borchers *et al.*, 1999).

Le Grifolane a été radiomarké et donné à des souris saines et des souris atteintes d'un cancer. Les tests de radioactivités sur chaque groupe de souris a permis d'observer une forte radioactivité au niveau des zones malades alors que dans le tissu sain la répartition de la radioactivité est uniforme. Ceci suggère une action antitumorale ciblée du grifolane. (Takeyama *et al.*, 1988)

f-3) La fraction D

La fraction D (bêta-D glucane) est le principal polysaccharide d'intérêt thérapeutique (Bieuville, 2002).

Les compléments alimentaires trouvés dans le commerce sont généralement composés par cette fraction. La dose de fraction D à prendre va jusqu'à 6mg par jour en deux prises lors de cure ou à 30 milligrammes en prise unique (Bieuville, 2002). Les indications actuelles d'utilisation de la fraction D sont diverses et variées : action sur le cancer, le diabète, l'obésité, la pression sanguine et le système immunitaire. La majorité des études sont réalisées *in vivo* ou *in vitro* sur les animaux cependant les bons résultats obtenus permettent certains tests sur des malades choisis (Chang *et al.*, 1996).

f-3-1) Un effet antitumoral

La dose de 0,5 mg à 1 mg de fraction D permet une réduction de 67% de la croissance des cellules cancéreuses du sein ou de la peau chez la souris. Ces résultats sont meilleurs que ceux obtenus avec *L.edodes* avec 56% de réduction dans les même conditions (Zhuang *et al.*, 1994). Une autre expérience est réalisée sur des cellules de cancer du poumon type MM-46 implantées sur des souris. En injectant 0,2 mg de fraction D à ces souris pendant 10 jours, on observe une recrudescence de la tumeur de 91,9% par rapport au groupe témoin (Namba *et al.*, 1997).

Une consommation régulière en fraction D réduit l'apparition de tumeurs. Cette fraction est protectrice contre les carcinogènes d'origine alimentaire comme le montre l'expérience avec le N-nitrosodi-n-butylamine. Cependant la prévention s'est avérée plus efficace par la voie intrapéritonéale que *per os* ce qui rend cette prévention plus difficile à mettre en œuvre. (Namba *et al.*, 1995 et 1997).

L'effet anticancéreux est équivalent selon que l'on utilise 1 mg de fraction D en *IV* ou 100 mg en poudre de *G. frondosa*. De plus l'expérience montre qu'une dose orale de 35 à 70 mg de fraction D équivaut à environ 4 à 9 grammes de poudre de *G.frondosa* (Zhuang *et al.*, 1994).

f-3-2) Un effet cytotoxique

L'injection de la fraction D, a permis un accroissement de la production d'anion superoxyde (H₂O₂) par les macrophages ainsi qu'une augmentation du nombre de lymphocytes T cytotoxiques circulant (Bieuville, 2002).

f-3-3) Un adjuvant aux chimiothérapies classiques

La combinaison de l'interféron alpha (2b) à 10 KUI/mL avec la fraction D à 250 µg/mL est capable d'induire une réduction d'environ 65% de la croissance des cellules de type PC3 (cellules de prostate humaine). En effet, on observe un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 d'où la preuve d'une synergie d'action entre les produits (Pyo *et al.*, 2008). Cette potentialisation thérapeutique est observée également sur des cellules cancéreuses de la vessie (Louie *et al.*, 2010).

Par exemple, chez la souris elle renforce l'effet thérapeutique tout en réduisant la myélotoxicité et la néphrotoxicité dues au cisplatine. En effet, elle induit l'interleukine 12p70. Celle-ci est responsable de la prolifération des splénocytes résultant de l'activité accrue des cellules NK (normal killer). Chez ces patients supplémentés, il y a une diminution de la créatininémie, de la nécrose, de l'apoptose des cellules tubulaires rénales qui sont des troubles dus à la néphrotoxicité du cisplatine (Masuda *et al.*, 2009).

f-3-4) Un essai de toxicité

Un essai constituant à donner 150 milligrammes de compléments alimentaire à base de champignon sous forme de poudre de fraction D chez des patients cancéreux (stade II à IV) de 22 à 57 ans, a conclu à la diminution significative du développement des tumeurs. En effet, une diminution de 58% au niveau des tumeurs du foie, 69% pour les tumeurs du sein, 62% pour les tumeurs pulmonaires et de 10% pour les leucémies et cancers de l'estomac ont été mesurées. L'association de la fraction D avec des molécules cytotoxiques classiques augmente leur effet antitumoral (Kodama *et al.*, 2002).

f-4) Le MT-2

Le MT-2 est un polysaccharide extrait du carpophore, de type bêta (1->6)-glycane avec de nombreux branchements bêta-(1->3) (Adachi *et al.*, 1987).

f-5) La fraction Z

La fraction polysaccharidique du maitake (MZP) augmente l'expression des CD80, CD86, CD83 et CMII sur les cellules dendritiques dérivées de la moelle osseuse (PED) de manière significative. D'autre part, une augmentation dose-dépendante des interleukines 1, 10 et 12, du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) et de l'interféron gamma sont observées. Tous ces facteurs permettent la stimulation des cellules dendritiques, des macrophages et des lymphocytes normal killer (LNK). Cette immunostimulation permet à l'organisme de lutter contre tout type de cellule anormale (Masuda *et al.*, 2010).

f-6) Divers polysaccharides

Les fractions solubles dans l'eau dont le FIo-a-alfa (protéine fucogalactomannane), le FIo-a-béta (mannogalactofructane), le FA-1 (protéinegalactoglucomannofructane) et le FA-2-b-alfa (protéine glucogalactomannane) ont montré une activité antitumorale contre le sarcome 180 de souris.

Les fractions insolubles dans l'eau comme la fraction FIII-1-a (mannofucoglucoxylane), FIII-1-b (protéine mannoglucofucoxylane), FIII-2-a (protéine mannofucoglucoxylae), FIII-2-b protéine glucomannofucoxylane, FIII-2-c ont aussi montré un arrêt de la croissance de la tumeur sarcome 180 sur la souris.

De plus, l'administration de FIo-a, FIII-1-a, FIII-1-b, FIII-2-b, FIII-2-c entraîne une augmentation plus importante du relargage de la fraction C3 du complément par les macrophages ce qui permet de stimuler le système de défense naturel chez la souris (Zhuang *et al.*, 1994).

f-7) Une lectine (GFL)

Une lectine de 30 et 52 kDa a été isolée. On l'a nommée GFL. Sa structure est de type N-acétylgalactosamine. Cette lectine a montré une action cytotoxique spécifiquement sur les cellules HeLa (cancer de l'utérus). En effet, les expériences ont montré que la lectine se fixait aux chaînes glycosylées des cellules HeLa. Cette liaison rend ces cellules non viables. L'action cytotoxique n'est donc pas due à l'agglutination des cellules induite par les lectines (Wasser *et al.*, 1999).

g) Conclusion

De nombreux composants de ce champignon ont montré une activité antitumorale. Cependant, la fraction D semble la plus prometteuse. De plus, elle est mieux absorbée oralement que le lentinane extrait du *Lentinus edodes* et que le schizophyllane du *Schizophyllum commune* décrits dans les paragraphes VII et IX (Mayell *et al.*, 2001).

VII- *lentinula edodes*, *Lentinus edodes*, *Agaricus edodes* : le lentin du chêne ou shiitake.

Classification :

Basidiomycota / Homobasidiomycetes / Tricholomatales

La famille des Omphalotaceae correspond à peu près exactement à la Tribu des Collybieae (précédemment des Marasmiaceae), où la silhouette est collybioïde ou marasmioïde, à texture molle ou élastique, putrescible, à revêtement piléique jamais aussi différencié que chez les Marasmiaceae, généralement de type cutis avec parfois des structures spéciales. La chair et les spores sont inertes à l'Iode (chair et spores). La modification la plus remarquable est le rapprochement des *Omphalatus* à morphologie de clitocyboïde, à pleurotoïde, qui quitte alors le giron des Boletales (Courtecuisse, 2011).



Figure 17 : Image de *Lentinus edodes* (MycoDB, 2011).

a) Morphologie

Le chapeau est marron roux, plus ou moins moucheté de mèches de couleur crème, de forme bombée, aux rebords enroulés. Il est plus ou moins charnu. Il est muni de lamelles d'un blanc crème immuable, plus ou moins serrées et couchées les unes contre les autres. Les lamelles sont typiquement décurrentes. La chaire est blanche charnue, tendre sauf dans le pied, de saveur plus ou moins résineuse (Tardif, 2011).

b) Habitat

C'est un saprophyte du bois mort, d'où sa dépendance trophique (Tardif, 2011).

c) Culture

Les chinois le connaissent depuis 7000 ans. Il est également très utilisé par les japonais qui le cultivaient dès le moyen âge. Il était réservé à l'empereur et à sa cour. En 1970, les Etats unis commencent à le cultiver puis l'Europe. En Chine, il en est produit 1,5 millions de tonnes par an pour l'alimentation ou pour ses propriétés médicinales. C'est le second champignon cultivé dans le monde après le champignon de Paris (Tardif, 2011). Ces champignons à visées médicinales doivent être stockés à basse température ce qui augmente leur teneur en polysaccharides antitumoraux (Mizuno *et al.*, 2000).

d) Consommation

C'est un des plus connus des champignons à vertus médicinales et comestibles. En effet, de nombreuses études scientifiques sont menées en Chine, au Japon et aux Etats unis. Elles ont permis de connaître ses propriétés d'où l'utilisation récente comme complément alimentaire. Il est également très apprécié par les gastronomes.

Aujourd'hui, il est de plus en plus fréquent de le trouver frais sur les marchés biologiques, séché en sachet dans les rayons de produits chinois des supermarchés, en ampoules, en gélules ou en macération dans les magasins de médecine traditionnelle (Tardif, 2011).

e) Indications

Il est indiqué de par son activité immunostimulante pour lutter contre le SIDA, les cancers, les allergies, les infections, la fièvre, les rhumes, les bronchites, l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie, les problèmes cardiaques, les diabètes, les hépatites et les incontinences urinaires. Deux molécules sont commercialisées aujourd'hui sous le nom de Lentinan© et d'Eritadenine © (Bisen *et al.*, 2010).

f) Composition chimique et études scientifiques sur un potentiel anticancéreux

En ce qui concerne l'aspect nutritionnel, il est constitué de 26% de protéines rapporté au poids sec. Ces dernières sont de structure proche des protéines animales ce qui permet un apport en acides aminés essentiels. En effet 100 grammes de poids sec contiennent 218mg d'isoleucine, 174mg de leucine, 174mg de lysine, 87mg de méthionine, 261mg de thréonine, 261 mg de valine. Il renferme également 0,4mg de vitamine B1, 0,9mg de vitamine B2, 11,9mg de PP, de la vitamine D (ergostérol) ainsi que des sels minéraux (Bieuville, 2002). Il permet donc de compléter efficacement un régime végétarien avec un apport protéiné équilibré.

Il existe différents constituants ayant un potentiel anticancéreux : le LEM, le lentinane, l'AC2P, l'AHCC, le KS2, des dérivés nucléotiques et la lenthionine.

f-1) Le LEM (*Lentinula edodes mycelium*)

Le mycélium du lentin ou LEM, a une action sur le nerf sympathique et inhibe la prolifération tumorale des cancers du côlon et du sein chez des souris athymiques après injection du composé en intra duodénale. L'action serait due à une réduction de la cytotoxicité des cellules NK (Shen *et al.*, 2009).

Il supprime aussi l'expression de la sous famille des cytochromes 4501A procancérigènes du foie de souris, d'où un intérêt à titre préventif du cancer par la production de cytokines de type TNF alfa (Okamoto *et al.*, 2004).

L'efficacité et l'innocuité du LEM administré *per os* chez les patients subissant une chimiothérapie contre le cancer du sein, les cancers gastro intestinaux, tout en améliorant la qualité de vie a été démontrée.

f-2) Le Lentinane

Le lentinane est extrait du carpophore. Son hyperstructure est en triple hélice. Son squelette glycosidique a une chaîne principale de type bêta-(1->3)-Glucane avec une chaîne latérale de type bêta-(1->6)-Glucane. Son degré de branchement est de 2/5 (Borchers *et al.*, 1999).

Les propriétés biologiques du lentinane ont été recherchées sur différents modèles animaux. Néanmoins, l'activité antitumorale sur le sarcome 180 reste le modèle le plus étudié. Cette activité chez l'homme est surtout connue au niveau des cancers de l'estomac, du sein et du côlon (Bieuville, 2002).

f-2-1) Une activité immunostimulante

Le lentinane agit sur la synthèse des ARN messagers et donc sur la production des principaux médiateurs de l'immunité. C'est un stimulant du système immunitaire, chef de file des HDPs (host defence potentiators). De plus, il inhibe l'angiogenèse, diminue la cachexie et l'aplasie secondaire aux traitements anticancéreux.

En effet, selon certains scientifiques, le lentinane permettrait d'activer la production d'interleukine et d'interféron par les lymphocytes T. En effet, l'interleukine est un messenger biochimique qui stimule l'activité des lymphocytes B, ou plasmocytes, capables de produire les anticorps nécessaires à la défense de notre organisme vis-à-vis d'agents pathogènes. Il est considéré immunostimulant aux Etats-Unis et au Japon car il augmente la capacité de l'hôte à se défendre.

Si chez des souris possédant des cellules tumorales de cancer de côlon humain, est administré par voie orale du Lentinane, une diminution significative des tumeurs cancéreuses administrées est constatée après un mois de traitement. En revanche les souris non traitées voient des tumeurs cancéreuses se développer. Si la même opération est refaite sur des souris immunodéficientes, l'injection conjointe de lentinane et de lymphocytes permet là encore une réduction des tumeurs cancéreuses.

Le lentinane seul, sur des souris immunodéficientes n'empêche pas le développement de tumeurs. Le lentinane semble donc activer l'action antitumorale des lymphocytes.

Au vue de ses résultats, une fraction purifiée de ce champignon à 88% est administrée *per os*. Ceci a permis de constater une régression significative de la formation tumorale du cancer du côlon (Ng *et al.*, 2002).

Le lentinane peut aussi activer la voie du complément et permettre la scission du C3 en C3a et C3b augmentant ainsi l'activation macrophagique. Le lentinane permet également l'accélération des réactions biologiques comme l'infiltration d'éosinophiles, de neutrophiles et de granulocytes autour des tissus tumoraux ciblés. Cette activité immunostimulante est donc liée à la modulation des facteurs jouant un rôle dans la croissance tumorale (Wasser *et al.*, 1999). Le lentinane potentialise des défenses immunitaires de l'hôte (HDP= host defence potentiator).

f-2-2) Un rôle d'adjuvant

Le lentinane augmente la formation de BFU-E (pro géniteurs immatures érythroïdes) *in vivo*. Quand l'administration de lentinane est suivie d'une administration d'érythropoïétine (EPO) chez des souris traitées par du 5FU (fluoro uracile agent antitumoral, agent alkylant), on observe une augmentation des réticulocytes plus importante que chez des souris traitées avec seulement de l'EPO. Le lentinane augmente donc les effets de l'EPO sur l'érythropoïèse dans le cas d'anémie induite par chimiothérapie (Takatsuki *et al.*, 1996).

Le lentinane en association avec l'agent fluoropyrimidine (antinéoplasique oral) augmente le phénomène d'apoptose. Il s'agit donc d'une combinaison efficace pour le traitement du carcinome (Harada *et al.*, 2010).

f-2-3) Une activité anti métastatique

Le lentinane en association avec le gp100 DC (vaccin cytoma dendritique) inhibe la croissance maligne des mélanomes et améliore la cytotoxicité des lymphocytes T et des lymphocytes natural killer. En effet, on retrouve une augmentation des concentrations en Il-2, en interféron gamma et en cellules inflammatoires autour de la tumeur nécrosée d'après l'histologie (Wang *et al.*, 2007).

f-2-4) Des études de toxicité

Selon, le type de glucane, la quantité de polymère nécessaire pour réduire le diamètre des tumeurs varie de 0,2 mg/kg à 50 mg/kg alors que la dose létale (DL) est supérieure à 2500 mg/kg. Par ailleurs, des essais réalisés *in vivo* avec le lentinane révèlent l'existence d'une dose optimale au-delà de laquelle, l'activité antitumorale décroît (Rouhier *et al.*, 1994).

Chez les sujets caucasiens, on note une bonne observance au lentinane. Les rares effets indésirables relevés (réaction anaphylactique pour le plus grave, douleurs lombaires, douleurs des jambes, dépression, raideurs, fièvre, frissons, granulocytopénie, augmentation des cellules hépatiques) ont été peu invalidants d'autant plus que la perfusion était lente (soit supérieure à 30 minutes). Majoritairement les effets indésirables ont cessé dans les 24 heures après l'arrêt du traitement (Gordon *et al.*,1998).

Il est important de remarquer qu'à l'état brut, le shiitake ne contient que 0,02% de lentinane. Il faut que l'extrait de lentinane soit purifié à 88% pour que la prise par voie orale de cet extrait soit aussi efficace que les injections intraveineuses pratiquées au Japon et en Chine.

f-3) L'AC2P

L'AC2P est le nom d'un autre polysaccharide qui possède des propriétés inhibitrices sélectives des myxovirus, virus qui atteignent l'appareil respiratoire, puis le système nerveux central.

f-4) L'active hexose correlated compound (AHCC)

L'AHCC est très riche en alfa glucane. Il est utilisé depuis des années comme complément alimentaire pour stimuler le système immunitaire et comme adjuvant au traitement des cancers hépato cellulaire. La food drug association (FDA) impose une recherche clinique pour pouvoir assurer sa qualité et sa tolérance. La phase I a été réalisée chez des sujets âgés de 18 à 61 ans atteints de cancers à différents stades, chez lesquels ont été administrés 9 grammes d'AHCC (dans 150 mL) *per os* tous les jours pendant 14 jours. Cet essai a montré que 7% des sujets (2 sujets) arrêtent cette supplémentation car ils présentent des nausées par intolérance au goût du liquide. 20% des sujets (6 sujets) présentent des nausées, diarrhées, ballonnements, maux de tête, fatigue, crampes des pieds. Néanmoins, aucune anomalie n'est observée lors de l'administration de hautes doses chez des sujets sains avec une excellente tolérance pour 85% des sujets sains (Spiering, 2007).

f-5) Le KS2

Le peptide KS2 a montré son efficacité contre le sarcome 180 et le carcinome d'Ehrlich autant par voie intrapéritonéale que par voie orale. *In vitro* et *in vivo* son action cytotoxique est directe. Ceci d'autant plus que la masse tumorale est faible. Cette activité antitumorale serait due à l'activation des macrophages avec ou sans induction d'interférons (Wasser *et al.*, 1999)

f-6) Les dérivés nucléotidiques

f-6-1) l'éritadénine (ou lentinacine, ou lentysine)

C'est un dérivé substitué de l'adénine de type acide 2(R), 3(R)-dihydroxy-4-(9-adenyl)-butyrique. Son clivage avec de l'acide chloridrique (6N) (110°C, 72h) libère de la glycine et l'acide 4-amino-2,3-dihydroxybutyrique. Ce dérivé est connu comme hypocholestérolémiant, antithrombotique

f-6-2) la 5'-AMP (adénosine monophosphate)

C'est un dérivé nucléotidique anti thrombotique (Chibata *et al.*, 1969).

f-7) La Lenthionine

La lenthionine est un composé organo soufré aromatique, dont certains considèrent qu'il s'agit d'une huile essentielle et qui est responsable de la saveur particulière du shiitake. Cette substance serait utile pour empêcher l'agrégation plaquettaire, soit un remède préventif des thromboses.

g) Conclusion

Le shiitake est le champignon le plus étudié chez l'homme et l'animal. Le lentinane est fréquemment retrouvé sous forme de compléments alimentaires.

Néanmoins, suite aux événements du Japon en 2011, où le tsunami a dégradé la centrale de Fukushima qui par conséquent a libéré une grande quantité de radioactivité, il faut préférer le shiitake cultivé en Europe. En effet, le champignon par sa nature capte tous les métaux lourds ou radioactifs.

Des études scientifiques sont encourageantes pour une utilisation médicale future. Néanmoins, des essais cliniques supplémentaires s'avèrent encore nécessaires.

VIII-*Pleurotus ostreatus* (pleurote en huître)

Classification (Courtecuisse, 2011) : Agaricomycetes - Espèces pleuroïdes
Agaricomycetidae

Ordre : Tricholomatale

Famille : Pleurotaceae

C'est une famille de transition vers les Aphyllorphomycetideae, par l'intermédiaire des Polyporaceae. Elle regroupe des espèces lignicoles, à lames décurrentes ou adnées, le stipe souvent excentré ou nul, de consistance assez coriace. Les spores polyporoides (cylindracées à suballantoïdes, parfois rosées) (Courtecuisse, 2011).



Figure 15 : Image de *Pleurotus ostreatus* (MycoDB, 2011).

a) Morphologie

Le chapeau est convexe ou charnu, d'un gris bleuâtre parfois ardoisé. Les lames sont blanches non ou à peine anastomosées à la base. Le stipe est latéral, court 2 x 1cm, souvent velu ou hirsute. La chair est blanche à bonne odeur fongique. Les spores mesurent 10-11 x 3-4 µm, cylindriques. Les cystides sont marginales et flexueuses (Bon, 2004).

b) Habitat

Il pousse sur les troncs ou sur des branches mortes, en touffes. Il est souvent hivernal ou tardif (Bon, 2004).

c) Culture

Il est fréquemment cultivé.

d) Consommation

C'est un bon comestible.

e) Indications et utilisations traditionnelles

Le sporophore, transformé en poudre, guérit traditionnellement les lumbagos et les douleurs aux jambes, les membres engourdis, les douleurs des tendons et les troubles sanguins (Hauteville, 1996). Il s'agit également d'un champignon connu pour ses vertus immunostimulantes et hypocholestérolémiantes.

f) Composition chimique et études scientifiques sur un potentiel anticancéreux

Ses produits secs contiennent 27,4% de protéines brutes, 1% de graisses, 65% d'hydrates de carbone totaux, 8,3% de fibres, 6,6% de cendres soit un total de 356 Kcal.

Ce champignon contient 8 sortes d'acides aminés essentiels : 266mg d'isoleucine, 233mg de phénylalanine, 610mg de leucine, 263mg de thréonine, 287mg de lysine, 87mg de tryptophane, 97mg de méthionine et 291mg de valine ainsi que la vitamine B1 et la vitamine PP (Hauteville, 1996).

Le champignon entier, un extrait hydrosoluble, des polysaccharides, l'ostreatine, la pleurotolysine et la mévinoline, ont un intérêt anticancéreux potentiel.

f-1) Le champignon entier

f-1-1) Une action antiproliférative de la pleurote

La pleurote supprime le développement du cancer du sein (cellules de type MCF-7, MDA-MB 231) et du cancer du côlon (type HT29, HCT116) sans empêcher les cellules épithéliales mammaires normales (cellules de type MCF-10A) de proliférer ainsi que celles du côlon (type FHC). Cette action est plus visible pour la pleurote que pour *l'Agaricus bisporus*, le *Flammulina velutipes* ou le *Lentinus edodes*. La pleurote induit l'expression de la p53 (suppresseur de tumeur) et de la protéine 21. Ainsi, il y a une inhibition de la phosphorylation de la protéine ribosomale au niveau du rétinoblastome des cellules MCF-7 et des cellules HT29. Ainsi, l'étude a montré que la Pleurote permet la suppression de la prolifération des cellules cancéreuses du sein et du côlon via la voie p53 dépendante ou non (Jadinak *et al.*, 2008).

L'action de ce champignon a aussi été étudiée sur un adénocarcinome colorectal type SW480 et sur une lignée de cellule leucémique monocyttaire type THP1. On constate une augmentation de la concentration en fragments d'ADN oligonucléosomal traduisant l'apoptose. De plus, il y a une induction des espèces réactives de l'oxygène (ROS), du glutathion (GSH) et un épuisement du potentiel transmembranaire mitochondrial. L'efficacité thérapeutique a ainsi pu être démontrée pour ces cellules (Wu *et al.*, 2011).

f-1-2) Un effet préventif sur l'apparition de tumeurs

Une étude sur la prévention des cancers chimio induits et le rôle de la diététique a rappelé qu'un régime riche en fibres pouvait prévenir un cancer du côlon et que les acides gras non saturés pouvaient prévenir l'apparition du cancer du sein. Si on administre du 1,2-diméthylhydrazine (DMH) qui est une substance cancérigène, chez un rat, celui-ci développera une tumeur au niveau du côlon. Les rats recevant le DMH avec un complément de *P.ostreatus* ne développent pas de tumeur contrairement au groupe non supplémenté. Les dosages sur les deux groupes mettent en évidence une activation d'apoptose, et un taux en protéine p53 plus important dans le groupe supplémenté. La Pleurote est donc protectrice de certains cancérigènes (Madar *et al.*, 1997).

f-1-3) Un effet préventif de certains effets secondaires de la carcinogénèse

La pleurote inhibe la colite liée à la cancérogénèse du côlon chez la souris. En effet, il prévient de l'inflammation liée à l'exposition à PhIP à travers des mécanismes de modulation combinée à la croissance tumorale grâce à la suppression de la COX 2, F4180, Ki67 et cycline D1 (Jedinak *et al.*, 2010).

f-2) L'extrait de Pleurote

L'extrait hydrosoluble de mycélium de *P. ostreatus* *in vitro* et *in vivo* est testé sur des souris avec un sarcome 180. L'injection de ce composé a arrêté les cellules cancéreuses en phase G0 et G1 du cycle cellulaire. Une stimulation des cellules cytotoxiques NK et des macrophages producteurs de dérivés nitrés est également observée (Sarangi *et al.*, 2006).

f-3) Les polysaccharides antitumoraux

Trois polysaccharides ont été isolés à partir de l'extrait aqueux des sporophores par précipitation éthanolique. Ils ont été nommés A5, A3 et A6.

Le composé A6 étant composé principalement de galactose est inactif (Collington *et al.*, 1985).

Les composés A5 et A3 contiennent essentiellement du glucose et possèdent les propriétés antitumorales marquées à une dose de 0.1mg/kg/jour grâce à la présence d'une structure (1->3)-béta-glucane (Yoshioka *et al.*, 1985).

f-4) L'ostreatine

L'ostreatine est une toxine produite par de minuscules cellules sécrétrices spatulées provenant des hyphes du champignon (Barron *et al.*, 1987). Elle fut isolée puis purifiée par HPLC et sa structure a pu être définie comme étant un acide trans-2-décènedioïque. A une concentration de 300 ppm, l'ostreatine immobilise 95% en moins d'une heure les nématodes présents lors de l'expérience (Kwok *et al.*, 1987).

f-5) La pleurotolysine

La pleurotolysine est produite par les hyphes du champignon. Elle a été isolée par Bernheimer et Avigad en 1979 à partir d'extraits aqueux des sporophores de *P. ostreatus* en cultures liquides. Elle exerce une activité cytolytique et hémolytique. Elle peut être assimilée par son activité à un antibiotique (Hauteville, 1996).

f-6) La mévinoline

La mévinoline ou lovastatine est une molécule hypocholestérolémiante car elle inhibe l'HMG-coA réductase (Dutein, 2002).

g) Conclusion

La Pleurote fait partie des champignons ayant le plus grand intérêt anticancéreux dans l'avenir. Elle est plus efficace que d'autres champignons tout en étant très bien tolérée. Elle a un spectre d'action large et elle peut être cultivée. Il nécessite donc d'avantage d'études sur ses composants prometteurs.

***Schizophyllum commune* (schizophylle vulgaire, Suehirotake)**

Classification : Agaricomycètes (polypore à hyménophore tubulé poré)

Ordre des Polyporales

Famille des lamellées / schizophyllaceae



Figure 16 : Image de *Schizophyllum commune* (MycoDB, 2011)

a) Morphologie

Le chapeau est en éventail ou en coquillage de 2 à 5cm, fortement strigieux ou laineux, de couleur gris blanchâtre, à beige ochracé terne. La marge est lobée ou frisée. L'hyménium, en fausses lames radiales, fendues dans le sens de la longueur est de couleur beige rosâtre à plus ou moins rougeâtre vineux. La chair est pâle et tenace. Les spores mesurent $4 \times 1 \mu\text{m}$ et sont cylindracées (Bon, 2004).

b) Habitat

Très commun et cosmopolite, on le trouve du printemps à l'automne sur les branches des feuillus tombés à terre, sur toutes sortes de bois morts. Le champignon a une capacité de reviviscence, traversant ainsi les périodes de sécheresse de l'été et reprenant un aspect de fraîcheur aux premières pluies (Bon, 2004).

c) Culture : possible

d) Consommation : aucun intérêt culinaire (Bon, 2004).

e) Indications et utilisations traditionnelles

Ce champignon est utilisé contre les fatigues chroniques. Il peut être retrouvé dans certains compléments alimentaires pour son action qui renforce le système immunitaire.

Au Japon, il est utilisé comme traitement adjuvant lors de séances de radiothérapies dans le cadre de soins anticancéreux. Grâce à un composé nommé SPG, ce champignon semblerait favoriser une meilleure résistance de l'organisme à l'exposition répétée aux rayons X. De plus, les chercheurs japonais ont mis en évidence des propriétés anti-HIV de ce champignon.

f) Composition chimique et études scientifiques sur un potentiel anticancéreux

f-1) L'extrait

L'extrait de ce champignon peut être un traitement adjuvant postopératoire avec une immunochimiothérapie pour les cancers gastriques résécables d'après une étude sur 264 patients. En effet, un meilleur pronostic vital a été observé pour ceux-ci (Fujimoto *et al.*, 1991).

f-2) Le Schizophyllane (SPG, sonifilane, sizofirane, sizofilane)

Le SPG, de masse moléculaire de 450 000da est un bêta-(1->3)-glycane avec une chaîne latérale de type bêta-(1->6)-Glc avec un degré de branchement de type 1/3. Son hyperstructure est une triple hélice. Il a été isolé d'un filtrat de culture du champignon. (Sakagami *et al.*, 1988).

f-2-1) Une action immunostimulante

Le schizophyllane n'a pas d'action cytotoxique directe sur les cellules tumorales mais il possède une activité immunomodulatrice. En effet, il stimule les macrophages qui produisent des cytokines comme l'IL-1. Cette interleukine va provoquer une augmentation de la production d'IL-2 et d'IFN-gamma par les lymphocytes T, permettant ainsi d'accroître l'activité des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules NK (Sakagami *et al.*, 1988).

f-2-2) Une activité anti métastatique

Le SPG montre une suppression de l'apparition des métastases quand il est associé avec une radiothérapie (Inomata *et al.*, 1990).

f-2-3) Un rôle d'adjuvant

Une étude clinique randomisée supplémentaire incluant 312 patients souffrant de carcinome cervical traité par chirurgie, radiothérapie, 5FU, et/ou SPG. 159 des patients qui ont reçu des injections intramusculaires de SPG (20 à 40 mg par semaine pendant 2 ans) ont eu un taux de survie plus long que les 153 patients n'ayant pas reçu de SPG. La diversité des schémas thérapeutiques ont pu induire ce résultat (Borchers *et al.*, 1999).

g) Conclusion

Le SPG est le principal constituant ayant un intérêt. Il est déjà très utilisé en Asie depuis plus de 20 ans comme adjuvant. Il ne montre pas de toxicité à grande échelle.

CONCLUSION

Le cancer constitue encore aujourd'hui un problème de santé majeur. Il existe divers moyens de le soigner mais de nombreux effets secondaires et de plus en plus de résistance sont observés. Les chercheurs tentent d'identifier de nouvelles substances anticancéreuses pour faire avancer la lutte contre le cancer. L'utilisation traditionnelle depuis des millénaires en Asie de certains champignons comme immunostimulant est une des pistes étudiées actuellement, comme le montre les milliers de publications sur le sujet parues à travers le monde ces dix dernières années.

Le but de ce travail a été de dresser l'état des lieux des neuf champignons à potentiel anticancéreux les plus décrits dans la littérature scientifique. L'analyse de ces études a permis de mettre en évidence de nombreuses substances (majoritairement de type polysaccharidique) obtenues en fonction de la méthode d'extraction, du lieu de culture et/ou du degré de maturation du champignon. Ces substances en fonction de leur nature présentent divers mécanismes d'action anticancéreux.

Il en ressort que l'utilisation des champignons chez des patients souffrant de tumeurs malignes s'avère avoir un avenir autant pour réduire leur apparition que leur développement et l'apparition de métastases. De plus, certaines substances peuvent être utilisées comme adjuvant par potentialisation de la cytotoxicité des molécules commercialisées, tout en limitant leurs effets secondaires grâce à la protection des cellules saines par une action antitumorale ciblée. Ce sont donc des substances considérées comme modificateurs de la réponse biologique. Ainsi, elles n'affectent pas l'organisme mais l'aident à s'adapter aux variations environnementales et au stress biologique. Ainsi, les fonctions majeures de l'organisme comme le système nerveux, hormonal sont conservées de même que les fonctions régulatrices.

Des espèces sont aujourd'hui utilisées au Japon dans la prévention du cancer et/ ou comme adjuvant de drogues chimio thérapeutiques. Le Lentinan®, le schizophyllan® et le PSK ou le krestin® sont des exemples de spécialités pharmaceutiques utilisées pour ces indications. Il devient de plus en plus aisé de s'en procurer grâce au développement d'achats en ligne proposés par des sociétés parapharmaceutiques dans le but d'améliorer la prise en charge des malades par des améliorations des traitements actuels.

Le problème majeur dans l'évaluation de l'activité antinéoplasique est l'imperfection des méthodes de screening*. De plus, l'étude de l'activité antitumorale des champignons, n'est pas la plus aisée puisque les modèles d'animaux atteints d'un cancer sont de médiocres représentants d'un état cancéreux chez l'être humain. De plus, chaque tumeur est différente donc un traitement peut avoir des résultats variables d'un patient à l'autre.

Un autre problème est celui de l'approvisionnement. Le nombre d'espèces fongiques diminue, notamment avec la pollution et l'usage d'insecticides et de pesticides. Très peu d'espèces sont cultivables, de par leur mode de vie. On peut noter que la plupart des champignons décrits ici appartiennent à l'ordre des polyporales et nécessitent donc une espèce d'arbre bien particulière comme support de vie. Cette exigence rend donc plus difficile la production de masse de certains champignons.

Néanmoins, certains résultats obtenus dans ces expérimentations peuvent faire espérer une éventuelle utilisation en thérapeutique humaine dans un avenir proche en Europe notamment avec le PSK de *Coriolus versicolor*, le FIP-fve de *Flammulina velutipes*, les dérivés terpéniques de *Ganoderma lucidum*, la fraction D de *Grifola frondosa*, le Lentinane de *Lentinus edodes* et le schizophyllane de *Schizophyllum commune*.

La question soulevée par cette étude est : les champignons inférieurs ont suscité l'intérêt général le siècle dernier avec la découverte de la pénicilline. En sera-t-il de même avec les supérieurs ?

Bibliographie

A

Adachi K., Namba H., Kuroda H. Potentialisation of host-mediated antitumor activity in mice by beta-glycan obtained from *Grifola frondosa* (Maitake). Chemical and pharmaceutical Bulletin. 1987, 35, 262-270.

Adachi Y., Okazaki M., Ohno N., Yadomae T. Enhancement of cytokine production by macrophages stimulated with (1,3)-bêta-D-Glycan, grifolan (GMR) isolated from *Grifola frondosa*. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 1994, 17, 1554-1560.

Ahn W.S., Kim D.J., Chae G.T., Lee J.M., Bae S.M., Sin J.I., Kim Y.W., Namkoong S.E., Lee I.P. Natural killer cell activity and quality of life were improved by consumption of a mushroom extract, *Agaricus blazei* Murill Kyowa, in gynecological cancer patients undergoing chemotherapy. International Journal of Gynecological Cancer. 2004, 14(4), 589-94.

Akiyama H., Endo M., Matsui T., Katsuda I., Emi N., Kawamoto Y., Koike T., Beppu H. Agaritine from *Agaricus blazei* Murrill induces apoptosis in the leukemic cell line U937. Biochimica Biophysica Acta. 2011, 1810(5), 519-25.

Ariniga S., Karimine N., Takamuku K., Nanbara S., Nagamatsu M., Ueo H., Akiyoshi T. Enhanced production of interleukin 1 and tumor necrosis factor by peripheral monocytes after lentinan administration in patients with gastric carcinoma, International Journal of immunopharmacology. 1992, 14 (1), 43-47.

Arnalsteen B. Les méabolistes secondaires des basidiomycètes à activité anticancéreuse: étude de la cytotoxicité de 11 espèces du Nord-pas de Calais sur la lignée PC3. 2007. Thèse d'exercice: Pharmacie, Université de Lille II, n°122. 179p.

B

Barron G.L., Thorn R.G. Destruction of nematodes by species of *Pleurotus*. Canadian Journal Botany. 1987, 65, 774-778.

Batut L. Le genre ganoderma: approche mycologique médecine traditionnelle et recherches actuelles. 1995. Thèse d'exercice : Pharmacie, Université de Montpellier, n°95.140p.

Belot A., Velten M., Grosclaude P., Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005 sur 23 localisations. 2008, 56(3), 159-75.

Bieuville B. Intérêts thérapeutiques de quatre champignons supérieurs : *Lentinus edodes*, *Grifola frondosa*, *Coriolus versicolor* et *Agaricus blazei*. 2002 Thèse d'exercice : Pharmacie, Université Paris V-René descartes. N°84. 96 p.

Bisen P.S., Baghel R.K., Sanodiya B.S., Thakur G.S., Prasad G.B. *Lentinus edodes*: a macrofungus with pharmacological activities. *Current Medicinal Chemistry*. 2010, 17(22):2419-30.

Bon M. Champignons de France et d'Europe occidentale. Un guide illustré. Plus de 1500 espèces et variétés. N°édition : FT 1321-01. Paris : Flammarion, 2004. 368p.

Borchers A.T., Stern J.S., Hackman R.M., Keen C.K., Gershwin M.E. Mushrooms, tumors and immunity. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 199, 221 (4):281-293.

C

Calviño E., Manjón J.L., Sancho P., Tejedor M.C., Herráez A., Díez J.C. *Ganoderma lucidum* induced apoptosis in NB4 human leukemia cells: involvement of Akt and Erk. *Journal Ethnopharmacology*. 2010 Mar 2, 128(1):71-8.

CCDMD. Centre collégiale de développement de matériel didactique, 2006 – « la cellule animale » collège de maisonneuve [En ligne]
<http://www.ccdmd.qc.ca/ri/cellule/> , consulté le 20 décembre 2011.

Chan S.L., Yeung J.H. Effects of polysaccharide peptide (PSP) from *Coriolus versicolor* on the pharmacokinetics of cyclophosphamide in the rat and cytotoxicity in HepG2 cells. *Food and Chemical Toxicology*. 2006, 44(5): 689-94.

Chan J.Y., Chan E., Chan S.W., Sze S.Y., Chan M.F., Tsui S.H., Leung K.Y., Chan R.Y., Chung I.Y. Enhancement of *in vitro* and *in vivo* anticancer activities of polysaccharide peptide from *Grifola frondosa* by chemical modifications. *Pharmaceutical Biology*. 2011 Nov, 49 (11):1114-20.

Chang S.T., Buswell J.A., Chiu S.W. Mushroom Biology and Mushroom Products. *Proceedings of the first international Conference on Mushroom Biology and mushroom products*. The Chinese University of Hong Kong. 1993, 43(6):126-149.

Chang R. Department of medicine. Memorial Sloan Kettering cancer center, New-York, USA. Functional properties of edible mushrooms. *Nutrition Review*. 1996, 54, 91-93.

Chen Q. Lingzhi in Pharmacology and applications of Chinese *Materia Medica*. HM chang and PPH But edition. World Scientific Publication Co. Singapore. 1986, 1, 642-653.

Chen K.C., Peng C.C., Peng R.Y., Su C.H., Chiang H.S., Yan J.H., Hsieh-Li H.M. Unique formosan mushroom *Antrodia camphorata* differentially inhibits androgen-responsive LNCaP and -independent PC-3 prostate cancer cells. *Nutrition and Cancer*. 2007, 57(1):111-21.

Chen L.Y., Sheu M.T., Liu D.Z., Liao C.K., Ho H.O., Kao W.Y., Ho Y.S., Lee W.S., Su C.H. Pretreatment with an ethanolic extract of Taiwanofungus camphoratus (*Antrodia camphorata*)

- enhances the cytotoxic effects of amphotericin B. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2011, Oct 26,59(20):11255-63.
- Chibata I., Okumura K., Takeyama S., Kotera K. Lentinacin: a new hypocholesterolemic substance in *Lentinus edodes*. *Experientia*.1969, 25:1237-1238.
- Chihara G., Hamuro J., Maeda Y., Arai Y., Fukuoka F. Antitumor polysaccharide derived chemically from natural glucan (pachyman). 1970, 225, 943-944.
- Chihara G., Maeda Y., Hamuro J., Sasaki T., Fukuoka F. Inhibition of mouse sarcoma 180 by polysaccharides from *Lentinus edodes*.1969, 222: 687-688.
- Chu K.K., Ho S.S., Chow A.H. *Coriolus versicolor*: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2002, Sep, 42(9):976-84.
- CNRS. La cellule animale, sagascience[En ligne]
<http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doscel/decouv/norm/global.htm>, consulté 12 Novembre 2011.
- Code la Santé publique. Définition d'un médicament [En ligne]
<http://www.legifrance.gouv.fr>, consulté le 14/03/12.
- Collington T. Les basidiomycètes producteurs de substances antitumorales. Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, U.E.R. des sciences pharmaceutiques, Université de Caen ,1985.
- Collins R.A., Ng T.B. Polysaccharopeptide from *Coriolus versicolor* has potential for use against human immunodeficiency virus type 1 infection, *Life Scientific*. 1997,60 (25):383-387.
- Cours francosite. Unité 4 - Section 2 -Exploration du vivant Activité 4.12 Mycètes=Fungi= Champignons
http://cours.francosite.ca/courslaf/SBI3U_web/SBI3U_web_domaineC_biodiversite/SBI3U_Unite4_evolution_ndc_section2_activite4-12.html, consulté le 23 Février 2012.
- Courtecuisse R., Duhem B. Guide des champignons de France et d'Europe. 1752 espèces décrites et illustrées. Paris : Delachaux et Niestlé, 2011. 544p.
- Cuellar M.J., Giner R.M., Recio M.C., Just M.J., Manez S., Rios J.L. Two fungal lanostane derivatives as phospholipase A2 inhibitors. *Journal of natural products*. 1996, 59(10): 977-979.
- Cui J., Chisti Y. Polysaccharopeptides of *Coriolus versicolor*: physiological activity, uses, and production. *Biotechnology Advances*. 2003, 21(2):109-22.

D

Delmado R.D., de Lima P.L., Sugui M.M., de Eira A.F., Salvadori D.M., Speit G., Ribeiro L.R. Antimutagenic effect of *Agaricus blazei* (Murill) mushroom on the genotoxicity induced by cyclophosphamide. Mutation Research. 2001, 496, 15-21.

Deng G., Lin H., Seidman A., Fornier M., D'Andrea G., Wesa K., Yeung S., Cunningham-Rundles S., Vickers A.J., Cassileth B. A phase I/II trial of a polysaccharide extract from *Grifola frondosa* (Maitake mushroom) in breast cancer patients: immunological effects. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2009 Sep, 135(9):1215-21.

DeVere White R.W., Hackman R.M., Soares S.E., Beckett L.A., Sun B. Effects of a mushroom mycelium extract on the treatment of prostate cancer. Urology. 2002 Oct, 60(4):640-4.

Donald R.A., Espiner E.A. The plasma cortisol and corticotropin response to hypoglycemia following adrenal steroid and ACTH administration. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1975 Jul, 41(1):1-6.

Dorosz Ph., Vital Durand D., Le jeunne C. Guide pratique des médicaments. 30^{ème} édition. Lonrai : Maloine, 2011. Chapitre 6, Cancérologie, hémopathies malignes, 319-479.

Dutein D. Les basidiomycètes utilisés en médecine traditionnelle: données scientifiques actuelles. Mycologie et médecine. 2002 Thèse d'exercice : Pharmacie, Université Paris V-René Descartes, n°20.151p.

E

Eliza W.L., Fai C.K., Chung L.P. Efficacy of Yun Zhi (*Coriolus versicolor*) on survival in cancer patients: systematic review and meta-analysis. Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug. 2012, Jan 6(1):78-87.

F

Firenzuoli F., Gori L., Lombardo G. The Medicinal Mushroom *Agaricus blazei* Murrill: Review of Literature and Pharmaco-Toxicological Problems. Evid Based Complement Alternative Medicine. 2008, 5(1):3-15.

Fujimiya Y., Suzuki Y., Katakura R., Ebina T. Tumor-specific cytotoxic and immunopotentiating effects of relatively low molecular weight products derived from the basidiomycete, *Agaricus blazei* (Murill). 1998, Anticancer Research., 19, 113-11.

Fujimoto S., Furue H., Kimura T., Kondo T., Orita K., Taguchi T., Yoshida K., Ogawa N. Clinical outcome of post operative adjuvant immunochemotherapy with sizofiran for patients with resectable gastric cancer: a randomised controlled study. European journal Cancer. 1991, 27(9):1114-8.

G

Geethangili M., Tzeng Y.M. Review of Pharmacological Effects of *Antrodia camphorata* and its Bioactive Compounds. Evid Based Complement. Alternative Medicine. 2009 Aug 17.

Gordon M., Bihari B., Goosby E., Gorter R., Greco M., Guralnik M., Mimura T., Rudinicki V., Wong R., Kaneko Y. (1998). A placebo-controlled trial of the immune modulator, lentinan, in HIV-positive patients : a phase I/II trial. Journal of Medicinal Chemistry. 29, 305-30.

Guo L., Xie J., Ruan Y., Zhou L., Zhu H., Yun X., Jiang Y., Lü L., Chen K., Min Z., Wen Y., Gu J. Characterization and immunostimulatory activity of a polysaccharide from the spores of *Ganoderma lucidum*. International Immunopharmacology. 2009, Sep, 9(10):1175-82.

H

Haak-frendscho M., Kino K., Sone T., Jardieu P. Ling zhi-8: a novel T cell mitogen induces cytokine production and upregulation of ICAM-1 expression. Cellular Immunology. 1993, 150:101-113.

Hamano K., Gohra H., Katoh T., Fujimura Y., Zempo N., Esato K. The preoperative administration of lentinan ameliorated the impairment of natural killer activity after cardiopulmonary bypass. 1999, International Journal of Immunopharmacology 21, 531-40.

Han J. Traditional Chinese medicine and the search for new antineoplastic drugs, Journal of Ethnopharmacology 1988, 24(1):1-17.

Haniadka R., Popouri S., Palatty P.L., Arora R., Baliga M.S. Medicinal Plants as Antiemetics in the Treatment of Cancer: A Review. Integrative Cancer Therapies. 2011 Aug 5.

Harada K., Itashiki Y., Takenawa T., Ueyama Y. Effects of lentinan alone and in combination with fluoropyrimidine anticancer agent on growth of human oral squamous cell carcinoma *in vitro* and *in vivo*. International Journal Oncology. 2010 Sep, 37(3):623-31.

Hatvani N. Antibacterial effect of the culture fluid of *Lentinus edodes mycelium* grown in submerged liquid culture. International Journal of Antimicrobial Agents. 2001, 17:71-74.

Hauteville B. Contribution à l'étude de quelques champignons du Vietnam et de leur utilisation potentielle en thérapeutique. 1996. Thèse d'exercice: Pharmacie, Université de Caen, n°1081. 294p.

Hayakawa K., Mitsunashi N., Saito Y., Takahashi M., Katano S., Shiojima K., Furuta M., Niibe H. Effect of krestin (PSK) as adjuvant treatment on the prognosis after radical radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. Anticancer Research. 1993, 13:1815-1820.

Héron JF, Faculté de médecine. Universalité et variabilité de la molécule d'ADN, [En ligne], <http://www.inrp.fr/Acces/biotic//genetic/adn/html/points3.htm>, consulté le 28 décembre 2011.

Hetland G., Johnson E., Lyberg T., Bernardshaw S., Tryggestad A.M., Grinde B. Effects of the medicinal mushroom *Agaricus blazei* Murill on immunity, infection and cancer. Scandinavian Journal of Immunology. 2008 Oct, 68(4):363-70.

Hirahara N., Fujioka M., Edamatsu T., Fujieda A., Sekine F., Wada T., Tanaka T. Protein-bound polysaccharide-K (PSK) induces apoptosis and inhibits proliferation of promyelomonocytic leukemia HL-60 cells. Anticancer Research. 2011 Sep, 31(9):2733-8.

Ho C.Y, Kim C.F., Leung K.N., Fung K.P., Tse T.F., Chan H., Lau C.B. *Coriolus versicolor* (Yunzhi) extract attenuates growth of human leukemia xenografts and induces apoptosis through the mitochondrial pathway. Oncology Reports. 2006 Sep, 16(3):609-16.

Hor S.Y., Ahmad M., Farsi E., Lim C.P., Asmawi M.Z., Yam M.F. Acute and subchronic oral toxicity of *Coriolus versicolor* standardized water extract in Sprague-Dawley rats. Journal Ethnopharmacology. 2011 Oct 11, 137(3): 1067-76.

Hosoe T., Nozawa K., Kawahara N., Fukushima K., Nishimura K., Miyaji M., Kawai K. Isolation of a new potent cytotoxic pigment along with indigotin from the pathogenic basidiomycetous fungus *Schizophyllum commune*. Mycopathologia. 1999, 146(1):9-12.

Hseu Y.C., Chen S.C., Tsai P.C., Chen C.S., Lu F.J., Chang N.W., Yang H.L. Inhibition of cyclooxygenase-2 and induction of apoptosis in estrogen-nonresponsive breast cancer cells by *Antrodia camphorata*. Food Chemistry Toxicology. 2007 Jul, 45(7):1107-15.

Hsu H.Y., Lian S.L., Lin CC. Effet radioprotecteur de *Ganoderma lucidum* après irradiation de souris aux rayons X. American Journal of Medicine, 1990, 18 (12):61-69.

I

Inomata T., Ogawa Y., Nishioka A., Maeda T., Seguchi H. Improvement in the effects of radiation therapy with BRM. Gan No Rinsho. 1990 Oct, 36(13):2278-85.

Ishihara Y., Fujii T., Iijima H., Saito K., Matsunaga K. The role of neutrophils as cytotoxic cells in lung metastasis: suppression of tumor cell metastasis by a biological response modifier (PSK), *In vivo*, 1998, 12:175-182.

Ishii P.L., Prado C.K., Mauro O., Carreira C.M., Mantovani M.S., Ribeiro L.R., Dichi J.B., Oliveira R.J. Evaluation of *Agaricus blazei* *in vivo* for antigenotoxic, anticarcinogenic, phagocytic and immunomodulatory activities Regulatory Toxicology and Pharmacology . 2011 Apr, 59(3):412-22.

Ito., Fuji K., Terada Y. Antitumor effect of wild cultured Basidiomycètes on sarcoma 180 subcutaneously implanted in mice. Mie Medicine Journal. 1972, 22, 103-113.

J

Jang K.J., Son I.S., Shin D.Y., Yoon H.M., Choi Y.H. Anti-invasive activity of ethanol extracts of *Ganoderma lucidum* through tightening of tight junctions and inhibition of matrix metalloproteinase activities in human gastric carcinoma cells. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. 2011, 4(4):225-35.

Jedinak A., Dudhgaonkar S., Jiang J., Sandusky G., Sliva D. *Pleurotus ostreatus* inhibits colitis-related colon carcinogenesis in mice. *International Journal of Molecular Medicine*. 2010 Nov, 26(5): 643-50.

Jedinak A., Sliva D. *Pleurotus ostreatus* inhibits proliferation of human breast and colon cancer cells through p53-dependent as well as p53-independent pathway. *International Journal Oncology*. 2008 Dec, 33(6):1307-13.

Jedinak A., Thyagarajan-Sahu A., Jiang J., Sliva D. Ganodermanontriol, a lanostanoid triterpene from *Ganoderma lucidum*, suppresses growth of colon cancer cells through β -catenin signaling. *International Journal Oncology*. 2011 Mar, 38(3):761-7.

Jiang J., Slivova V., Harvey K., Valachovicova T., Sliva D. *Ganoderma lucidum* suppresses growth of breast cancer cells through the inhibition of Akt/NF-kappaB signaling. *Nutrition and Cancer*. 2004, 49(2):209-16.

Jiang Y., Wang H., Lü L., Tian GY. Chemistry of polysaccharide Lzps-1 from *Ganoderma lucidum* spore and anti-tumor activity of its total polysaccharides. *Yao Xue Xue Bao*. 2005 Apr, 40(4):347-50.

Jong S.C, Donovick R. Antitumor and antiviral substances from fungi. *Advances in Applied Microbiology*. 1989, 34:183-262.

K

Kanmatsuse K., Kajiwarra N., Hayashi K., Shimogaichi S., Fukinbara I., Ishikawa H., Tamura T. Studies on *Ganoderma lucidum*. Efficacy against hypertension and side effects. *Journal of Pharmaceutical Society of Japan*, 1985.105:642-947.

Kasahara Y., Hikino H. Validity of the oriental medecines. Part 122. Central actions of adenosine, a nucleotide of *Ganoderma lucidum*. *Phytotherapy Research*. 1987, 1 :173-176.

Kawagishi H., Nomura A., Mizuno T., Kimura A., Chiba S. (1990). Isolation and characterisation of a lectin from *Grifola frondosa* fruiting bodies. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1034, 247/252.

Kennedy E.M., Pool S.J., Jiang J., Sliva D., Minto RE. Semisynthesis and biological evaluation of ganodermanontriol and its stereoisomeric triols. *Journal of Natural Products*. 2011 Nov, 28, 74(11):2332-7.

- Kidd P.M. The use of mushroom glucans and proteoglycans in cancer treatment. *Alternative Medicine Review*. 2000, Feb, 5(1):4-27.
- Kim H.Y., Kim J.H., Yang S.B., Hong S.G., Lee S.A., Hwang S.J., Shin K.S., Suh H.J., Park M.H. A polysaccharide extracted from rice bran fermented with *Lentinus edodes* enhances natural killer cell activity and exhibits anticancer effects. *Journal of Medicine Food*. 2007 Mar, 10(1):25-31.
- Kim M.O., Moon D.O., Jung J.M., Lee W.S., Choi Y.H., Kim G.Y. *Agaricus blazei* Extract Induces Apoptosis through ROS-Dependent JNK Activation Involving the Mitochondrial Pathway and Suppression of Constitutive NF- κ B in THP-1 Cells. *Evid Based Complement Alternative Medicine*. 2011.
- Kishida E., Okuda R., Sone Y., Mizaki A. Fractionation structures and antitumor activities of the polysaccharides of Reishi, the fruiting body of *Ganoderma lucidum*. *Osaka-Shiritsu Daigaku Seikatsukagakubu kiyo*. 1988, 35:1-10.
- Ko J.L., Hsu C.I., Lin R.H., Kao C.L., Lin J.Y. (1995) . A new fungal immunomodulatory protein, FIP-fve isolated from the edible mushroom. *Flammulina velutipes* and its complete amino acid sequence, *European Journal of Biochemistry*, 228(2):244-249.
- Kohda H., Tokumoto W., Sakamoto K., Fujii M., Hirai Y., Yamasaki K., Komoda Y., Nakamura H., Ishihara S., Uchida M. The biologically active constituents of *Ganoderma lucidum* (Fr.) Karst. Histamine release-inhibitory triterpenes. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*. 1985, 33:4829-4835.
- Kobayashi H., Matsunaga K., Ogushi Y. Antimetastatic effects of PSK (krestin), a protein-bound polysaccharide obtained from Basidiomycetes: an overview. *Cancer Epidemiology. Biomarkers*. 1995, (4)275-281.
- Kodama N., Komuta K., Nanba H. Can maitake MD-fraction aid cancer patients? *Alternative Medicine Review*. 2002, 7(3):236-9.
- Komoda Y., Nakamura H., Ishihara S., Uchida M., Kohda H., Yamasaki K. Structure of new terpenoid constituents of *Ganoderma lucidum* (Fr.) Karst. (Polyporaceae), *Chemical Pharmaceutical Bulletin*. 1985, 33(11) :4829-4835.
- Kumar VB, Yuan TC, Liou JW, Yang CJ, Sung PJ, Weng CF. Anthraquinone inhibits NSCLC proliferation by altering PI3K/mTOR proteins and miRNA expression profiles. *Mutation Research*. 2011 Feb 10, 707(1-2):42-52.
- Kurashige S., Akuzawa Y., Endo F. Effect of *Lentinus edodes*, *Grifola frondosa* and *Pleurotus ostreatus* administration on cancer outbreak, and activities of macrophages and lymphocytes in mice treated with a carcinogen, N-butyl-N'-butanol nitrosoamine. *Immunopharmacology immunotoxicology*. 1997, (19), 175-83.

L

Lavi I., Friesem D., Geresh S., Hadar Y., Schwartz B. An aqueous polysaccharide extract from the edible mushroom *Pleurotus ostreatus* induces anti-proliferative and pro-apoptotic effects on HT-29 colon cancer cells. *Cancer Letters*. 2006 Nov 28,244(1):61-70.

Lebart M.C., Mariani J. La régulation du cycle cellulaire. *Bmédiat et vie*. [En ligne], <http://www.snv.jussieu.fr/bmedia/cyclecellBM/index.htm>, consulté le 15 janvier 2012.

Lee J.S., Hong E.K. *Agaricus blazei* Murill enhances doxorubicin-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells by NFκB-mediated increase of intracellular doxorubicin accumulation. *International Journal of Oncology*. 2011 Feb, 38(2):401-8.

Liang C., Li H., Zhou H., Zhang S., Liu Z., Zhou Q., Sun F. Recombinant Lz-8 from *Ganoderma lucidum* induces endoplasmic reticulum stress-mediated autophagic cell death in SGC-7901 human gastric cancer cells. *Oncology Report*. 2012 Apr, 27(4):1079-89.

Louie B., Rajamahanty S., Won J., Choudhury M., Konno S. Synergistic potentiation of interferon activity with maitake mushroom d-fraction on bladder cancer cells. *British Journal of Urology International*. 2010 Apr, 105(7):1011-5.

Lien HM, Kuo PT, Huang CL, Kao JY, Lin H, Yang DY, Lai YY. Study of the Anti-Proliferative Activity of 5-Substituted 4,7-Dimethoxy-1,3-Benzodioxole Derivatives of SY-1 from *Antrodia camphorata* on Human COLO 205 Colon Cancer Cells. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* . 2011. Epub 2011 May 3.

Lu H., Uesaka T., Katoh O., Kyo E. Watanabe H. Prevention of the development of preneoplastic lesions, aberrant crypt foci, by a water-soluble extract from cultured medium of *Ganoderma lucidum* (Rei-shi) mycelia in male F344 rats.

Lu H., Yang Y., Gad E., Inatsuka C., Wenner C.A., Disis M.L, Standish L.J. TLR2 agonist PSK activates human NK cells and enhances the antitumor effect of HER2-targeted monoclonal antibody therapy. *Clinical Cancer Research*. 2011 Nov 1, 17(21):6742-53.

M

Madar Z., Zusman I. The role of dietary factors in prevention of chemically-induced cancers (review). *International Journal Oncology*. 1997 Nov, 11(5):1141-8.

Masuda Y., Inoue M., Miyata A., Mizuno S., Nanba H. Maitake beta-glucan enhances therapeutic effect and reduces myelosuppression and nephrotoxicity of cisplatin in mice. *Int Immunopharmacol*. 2009 May, 9(5):620-6.

Masuda Y., Ito K., Konishi M., Nanba H. A polysaccharide extracted from *Grifola frondosa* enhances the anti-tumor activity of bone marrow-derived dendritic cell-based immunotherapy against murine colon cancer. *Cancer Immunology Immunotherapy*. 2010 ,59 (10):1531-41.

Mayell M. Maitake extracts and their therapeutic potential. *Alternative Medicine Review*. 2001 Feb, 6(1):48-60.

Merck.MSD. Manuel Merckx de diagnostic et thérapeutique, section 11 : hématologie et oncologie [En ligne]
http://oscar.jzero.com/URLRestriction/MerckManulFR_Diagnostic.aspx?pageid=section11
, consulté le 22/02/12

Mitamura T., Sakamoto S., Suzuki S., Yoshimura S., Maemura M., Kudo H. Effects of lentinan on colorectal carcinogenesis in mice with ulcerative colitis. *Oncology Reponse*. 2000, 7, 599-601.

Miyazaki K., Mizutani H., Katabuchi H., Fukuma K., Fujisaki S., Okamura H. Activated (HLA-DR+) T-lymphocyte subsets in cervical carcinoma and effects of radiotherapy and immunotherapy with sizofiran on cell-mediated immunity and survival. *Gynecologic Oncology*. 1995 Mar, 56(3):412-20.

Miyazaki T., Nishijima M. Structural examination of a water-soluble, antitumor polysaccharides of *Ganoderma lucidum*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1981, 29, 3611-3616.

Mizuno M. Anti-tumor polysaccharides from mushrooms during storage. *Biofactors*. 2000, 12, 275-81.

Mizushima Y., Takahashi N., Hanashima L., Koshino H., Esumi Y., Uzawa J., Sugawara F., Sakaguchi K. Lucidenic acid O and lactone, new terpene inhibitors of eukaryotic DNA polymerases from a basidiomycete, *Ganoderma lucidum*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 1999, 7 (9):2047-2052.

Mizushima Y., Akihisa T., Ukiya M., Murakami C., Kuriyama I., Xu X., Yoshida H., Sakaguchi K. A novel DNA topoisomerase inhibitor: dehydroebriconic acid, one of the lanostane-type triterpene acids from *Poria cocos*. *Cancer Science*. 2004 Apr ,95(4):354-60.

Morales F. SVT oiselet. Illustration de la mitose [En ligne]
<http://svtoiselet.free>, consulté le 08/01/12

Morita K., Kobayashi S. Isolation, structure and synthesis of lenthionine and its analogs, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1967, 15 (7):899-993.

Mycodb : base de données de champignons. Sociétés mycologiques. [En ligne]
<http://Mycodb.fr>, consulté en décembre

N

Nakamura K., Matsunaga K. Susceptibility of natural killer (NK) cells to reactive oxygen species (ROS) and their restoration by the mimics of superoxyde dismutase (SOD). *Cancer biotherm Radiopharmacy*. 1998, 13, 275-90.

Namba H., Kubo K. Effect of Maitake D-fraction on cancer prevention. *Ann N.Y. Acad.Sci.*1997, 833, 204-207.

Naruse S., Takeda S., Ito H., Fujii K., Terada Y., Shimura K., Sugiura M., Miyazaki T. Antitumor effects of polysaccharides prepared from cultured Basidiomycetes. 1974.

Ng M.L., Yap A.T. Inhibition of human colon carcinoma development by lentinan from shiitake mushrooms (*Lentinus edodes*). *Journal of Alternnative and complementary Medecine*. 2002 Oct, 8(5):581-9.

Ng T.B. A review of research on the protein-bound polysaccharide (polysaccharopeptide, PSP) from the mushroom *Coriolus versicolor* (Basidiomycetes: Polyporaceae). *General Pharmacology*. 1998 Jan, 30(1):1-4.

O

Ohsawa T., Yukuwa M., Takao C., Murayama M., Bando H. Studies on constituents of fruit body of *Polyporus umbellatus* and their cytotoxic activity. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*. 1992, 40 (1):143-147.

Oka S., Tanaka S., Yoshida S., Hiyama T., Ueno Y., Ito M., Kitadai Y., Yoshihara M., Chayama K. A water-soluble extract from culture medium of *Ganoderma lucidum* mycelia suppresses the development of colorectal adenomas. *Hiroshima Journal Medical Science*. 2010 Mar, 59(1):1-6.

Okamoto T., Kodoi R., Nonaka Y., Fukuda I., Hashimoto T., Kanazawa K., Mizuno M., Ashida H. Lentinan from shiitake mushroom (*Lentinus edodes*) suppresses expression of cytochrome P450 1A subfamily in the mouse liver. *Biofactors*. 2004, 21(1-4):407-9.

Ooi V.E., Liu F. Immunomodulation and anti-cancer activity of polysaccharides-protein complexes. *Current Medicinal Chemistry*. 2000, 7, 715-29.

P

Peng C.C., Chen K.C., Peng R.Y., Chyau C.C., Su C.H., Hsieh-Li HM. *Antrodia camphorata* extract induces replicative senescence in superficial TCC, and inhibits the absolute migration capability in invasive bladder carcinoma cells. *Journal Ethnopharmacology*. 2007 ,109(1):93-103.

Powel M.a clinical guide -Mushroom nutrition [En ligne]
<http://www.mushroomnutrition.com/antrodia>, consulté le 20/2/12.

Proulx C. Schéma cellule animale. [En ligne]
<http://cours-pharmacie.com>, consulté le 10/12/11

Pyo P., Louie B., Rajamahanty S., Choudhury M., Konno S. Possible immunotherapeutic potentiation with D-fraction in prostate cancer cells. *Journal Hematology Oncology*. 2008, 4;1:25.

R

Rop O., Mlcek J., Jurikova T. Beta-glucans in higher fungi and their health effects. *Nutrition Review*. 2009 Nov, 67(11):624-31.

Rouhier ph., Bruneteau M. B-D-glucanes fongiques :structure et activité antitumorale.Regards sur l'za biochimie.1994,2,29-35.

S

Samuel. Culture de champignons comestibles. Image d'*Agaricus blazei* [En ligne]
<http://champignonscomestibles.com/agaric-royal>, consulté le 20/2/12

Sarangi I., Ghosh D., Bhutia S.K., Mallick S.K., Maiti T.K. Anti-tumor and immunomodulating effects of *Pleurotus ostreatus* mycelia-derived proteoglycans. *International Immunopharmacology*. 2006 Aug, 6(8):1287-97.

Shah S.K., Walker P.A., Moore-Olufemi S.D., Sundaresan A., Kulkarni A.D., Andrassy R.J. An evidence-based review of a *Lentinula edodes* mushroom extract as complementary therapy in the surgical oncology patient. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2011 Jul,35(4):449-58.

Shen J., Tanida M., Fujisaki Y., Horii Y., Hashimoto K., Nagai K. Effect of the culture extract of *Lentinus edodes mycelia* on splenic sympathetic activity and cancer cell proliferation. *Autonomic Neuroscience*. 2009 Jan 28,145(1-2):50-4.

Shen Q., Royse D.J.Effects of genotypes of maitake (*Grifola frondosa*) on biological efficiency, quality and crop cycle time. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2002, 58, 178-182.

Shin T., Seki S., Kobayashi K., Morisawa S., Yamamoto S. Effects of an anti-tumor polysaccharide, schizophyllan, on interferon-gamma and interleukin 2 production by peripheral blood mononuclear cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*.1988, 155(2):650-655.

Shomori K., Yamamoto M., Arifuku I., Teramachi K., Ito H. Antitumor effects of a water-soluble extract from Maitake (*Grifola frondosa*) on human gastric cancer cell lines. *Rep*. 2009 Sep, 22(3):615-20.

Smina T.P., De S. Devasagayam TP, Adhikari S., Janardhanan K.K. *Ganoderma lucidum* total triterpenes prevent radiation-induced DNA damage and apoptosis in splenic lymphocytes in vitro. *Mutation Research*. 2011 Dec 24,726(2):188-94.

Soares R., Meireles M., Rocha A., Pirraco A., Obiol D., Alonso E., Joos G., Balogh G. Maitake (D fraction) mushroom extract induces apoptosis in breast cancer cells by BAK-1 gene activation. *Journal of Medicinal Food*. 2011 Jun, 14(6):563-72.

Sone Y., Okuda R., Wada N., Kishida E., Mizaki A. Structures and antitumor activities of the polysaccharides isolated from fruiting body and the growing culture of mycelium of *Ganoderma lucidum*. *Agricultural and Biological Chemistry*. 1985,49:2641-2653.

Spierings E.L., Fujii H., Sun B., Walshe T. A Phase I study of the safety of the nutritional supplement, active hexose correlated compound, AHCC, in healthy volunteers. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo)*. 2007 Dec, 53(6):536-9.

Su Z.Y., Tung Y.C., Hwang L.S., Sheen L.Y. Blazeispirol A from *Agaricus blazei* fermentation product induces cell death in human hepatoma Hep 3B cells through caspase-dependent and caspase-independent pathways. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2011,59 (9):5109-16.

Suga T., Yoshihama T.,Tsuchiya Y.,Shiio T.,Maeda Y. Y.,Chihara G. Prevention of tumor metastasis and recurrence of DBA/2.MC.CS-1,DBA/2.MC.CS-T fibrosarcoma, MH-134 hepatoma and other murine tumors using lentinan, *Int.J.Immunotherapy*.1989, 5(4):187-193.

Sugiura M., Ohno H., Kunihiisa M., Hirata F., Ito H. Studies on antitumor polysaccharides, especially D-2 from mycelium of *Coriolus versicolor*.*Jpn.J.Pharmacol.* ;30;503-504;1980.

Suzuki K., Tanaka H., Sugawara H., Saito Y., Koba H., Tsunematsu K., Abe S. Chronic hypersensitivity pneumonitis induced by Shiitake mushroom spores associated with lung cancer. *Internal Medicine*. 2001 Nov, 40(11):1132-5.

T

Takaku T., Kimura Y., Okuda H. (2001). Isolation of an antitumor compound from *Agaricus blazei* (Murill) and its mechanism of action. *J. Nutr.*, 131, 1409-1413.

Takatsuki F., Miyasaka Y., Kikuchi T., Suzuki M., Hamuro. Improvement of erythroid toxicity by lentinan and erythropoietin in mice treated with chemotherapeutic agents, *Experimental Hematology*. 1996, 24 : 416-422.

Takeyama T., Suzuki I., Ohno N., Oikawa S., Sato K.,Ohsawa M.,Yadomae T. Distribution of grifolan NMF-5N (I/B), a chemically modified antitumor beta-glycan in mice.*Journal of Pharmacobiodynamics*.1988,11,381-386.

- Tamura R., Tanebe K., Kawanishi C., Torii K., Ono T. Effects of lentinan on abnormal ingestive behaviors induced by tumor necrosis factor. *Physiol. Behav.* 1997, 61, 399-410.
- Tanaka K., Ishikawa S., Matsui Y., Tamesada M., Harashima N., Harada M. Oral ingestion of *Lentinula edodes* mycelia extract inhibits B16 melanoma growth via mitigation of regulatory T cell-mediated immunosuppression. *Cancer Science*. 2011 Mar, 102(3):516-21.
- Tani M., Tanimura H., Yamaue H., Iwahashi M., Tsunoda T., Tamai M., Noguchi K.. *In vitro* generation of activated natural killer cells and cytotoxic macrophages with lentinan, *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1992, 42:623-627.
- Tardif A. La mycothérapie ou les propriétés médicinales des champignons. 1^{ère} édition. Le courrier du livre, Paris, 2000, 127p.
- Tardif A. La mycothérapie : médecine des champignons –douce alternative éditions Amyris Paris 2007
- Tardif A. Le Shiitake- Un champignon aux mille vertues. 1^{ère} édition. Anagramme, Paris, 2011, 79p.
- Toth J.O., Luu B., Ourisson G. Les acides ganodériques T à Z : triterpènes cytotoxiques de *Ganoderma lucidum* (Polyporacée), *Tetrahedron Letters*. 1983, 24(10) :1081-1084.
- Tsai, Ta-ming. (2008). Culture method of *Antrodia camphorata*. [En ligne]. <http://www.freepatentsonline.com/y2008/0102512.html> , consulté le 6/11/12
- Tshuchiya Y., Igarashi M., Inoue M., Kumagai K. Cytokine-related immunomodulating activities of an anti-tumor glucan, sizofiran (SPG). *Journal of Pharmacobiodynamique*. 1989, 12(10):616-625.
- Turlo J., Gutkowska B., Herold F., Dawidowski M., Słowiński T., Zobel A. Relationship between selenium accumulation and mycelial cell composition in *Lentinula edodes* (Berk.) cultures *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 2010, 73 (17-18):1211-9.
- U
- Uclouvain. FDP-virologie, Mort cellulaire et autophagie, [En ligne] http://www.afd-ld.org/~fdp_viro/content.php?page=interaction, consulté le 21 décembre 2012
- Uii T., Iwasaki Y., Hayasashi K., Mizuno T., Tanaka M., Shinkai K., Arakawa M. Antitumor activity of water soluble beta-D-glucan elaborated by *Ganoderma applanatum*. *Agricultural and Biological Chemistry* 1981, 45:323-326.

V

Valisolalao J., Luu B. , Beck J.P ;Ourisson G. Etude chimique et biochimique de drogues chinoises. Cytotoxicité de triterpènes de *Poria cocos* (Polyporacées) et de substances analogues. Bull. Trim. de la Soc. Mycol. Fr. 1980,9-10, 473-477.

Vere White R.W., Hackman R.M., Soares S.E., Beckett L.A., Sun B. Effects of a mushroom mycelium extract on the treatment of prostate cancer. Urology. 2002 Oct, 60(4):640-4.

Vertil. Hortidact. Illustration de la reproduction des Basidiomycètes [En ligne]
<http://hortidact.over-blog.com/article-autres-types-de-reproductions-86490630.html>, consulté le 14/03/12.

Vidalrecos. Classifiacion su cancer selon les normes TNM, [En ligne]
<http://www.vidalrecos.fr/pages/listecom.php?arbre=1&idfiche=3506&numimg=1>, consulté le 20/2/12.

W

Wagner R., Mitchell D.A., Sasaki G.L., Lopes M.A. Berovi M. Current Techniques for the Cultivation of *Ganoderma lucidum* for the Production of Biomass, Ganoderic Acid and Polysaccharides. Food Technology Biotechnology. 2003, 41 (4) 371–382.

Wang J., Zhou Z.D., Xia D.J. Study on effect of lentinan in enhancing anti-tumor action of dendritic cytoma vaccine and its mechanism. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 2007 Jan, 27(1):60-4.

Wang J.H., Zhou Y.J., Zhang M., Kan L., He P. Active lipids of *Ganoderma lucidum* Spores induced apoptosis in human leukemia THP-1 cells via MAPK and PI3K pathways. Journal Ethnopharmacology. 2012 Jan 31, 139(2):582-9.

Wasser S.P., Weis A.L. Therapeutic effects of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: a modern perspective. Critical Reviews in Immunology. 1999, 19:65-96.

Wasser SP. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysacchrides. Applied Microbiology and Biotechnology. 2002, 60(3), 258-274.

Wenner C.A., Martzen M.R., Lu H., Verneris M.R., Wang H., Slaton J.W. Polysaccharide-K augments docetaxel-induced tumor suppression and antitumor immune response in an immunocompetent murine model of human prostate cancer. International Journal Oncology. 2012 Apr, 40(4):905-13.

Wu C.T., Lin T.Y., Hsu H.Y., Sheu F., Ho C.M., Chen E.I. Ling Zhi-8 mediates p53-dependent growth arrest of lung cancer cells proliferation via the ribosomal protein S7-MDM2-p53 pathway. Carcinogenesis. 2011 Dec, 32(12):1890-6.

Wu G.S., Lu J.J., Guo J.J., Li Y.B., Tan W., Dang Y.Y., Zhong Z.F., Xu Z.T., Chen X.P., Wang Y.T. Ganoderic acid DM, a natural triterpenoid, induces DNA damage, G1 cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cells. *Fitoterapia*. 2012 Mar, 83(2):408-14.

Wu J.Y., Chen C.H., Chang W.H., Chung K.T., Liu Y.W., Lu F.J., Chen C.H. Anti-Cancer Effects of Protein Extracts from *Calvatia lilacina*, *Pleurotus ostreatus* and *Volvariella volvacea*. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2011.

Wu M.F., Chen Y.L., Lee M.H., Shih Y.L., Hsu Y.M., Tang M.C., Lu H.F., Tang N.Y., Yang S.T., Chueh F.S., Chung J.G. Effect of *Agaricus blazei* Murrill extract on HT-29 human colon cancer cells in SCID mice *in vivo*. *In Vivo*. 2011 Jul-Aug, 25(4):673-7.

Wu M.F., Lu H.F., Hsu Y.M., Tang M.C., Chen H.C., Lee C.S., Yang Y.Y., Yeh M.Y., Chung H.K., Huang Y.P., Wu C.C., Chung J.G. Possible reduction of hepatoma formation by Smmu 7721 cells in SCID mice and metastasis formation by B16F10 melanoma cells in C57BL/6 mice by *Agaricus blazei* murill extract. *In Vivo*. 2011 May-Jun, 25(3):399-404.

Y

Yamaguchi Y., Miyahara E., Hihara J. Efficacy and safety of orally administered *Lentinula edodes* mycelia extract for patients undergoing cancer chemotherapy: a pilot study. *The American Journal of Chinese Medicine*. 2011, 39(3):451-9.

Yang D., Li S., Wang H., Li X., Liu S., Han W., Hao J., Zhang H. Prevention of postoperative recurrence of bladder cancer: a clinical study. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 1999 Aug, 37(8):464-5.

Ying J., Mao X., Ma Q., Zong Y., Wen H., *Icones of medicinal fungi from China*. Science Press, Beijing, China, 1987.

Yoshioka Y., Tabeta R., Saito H., Uehara N., Fukuoka F. Antitumor polysaccharides from *Pleurotus ostreatus* (Fr.). Isolation and structure of a beta-glucan. *Carbohydrate research*. 1985, 140, 93-100.

You J.S., Hau D.M., Chen K.T., Huang H.F. Combined effects of chuling (*Polyporus umbellatus*) extract and mitomycin C on experimental liver cancer, *American Journal Chinese Medicine*. 1994, 22(1):19-28.

Yu C.C., Chiang P.C., Lu P.H., Kuo M.T., Wen W.C., Chen P., Guh J.H. Anthraquinone, a natural ubiquinone derivative, induces a cross talk between apoptosis, autophagy and senescence in human pancreatic carcinoma cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2011.

Yu C.H., Kan S.F., Shu C.H., Lu T.J., Sun-Hwang L, Wang PS. Inhibitory mechanisms of *Agaricus blazei* Murill on the growth of prostate cancer *in vitro* and *in vivo*. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2009 Oct, 20(10), 753-64.

Yu S.J., Tseng J.Fu-ling, a chinese herbal drug, modulates cytokine secretion by human peripheral blood monocytes, Internatinal Journal Immunopharmacology.1996, 18(1):37-44.

Yu Z., Ming G., Kaiping W., Zhixiang C., Liquan D., Jingyu L., Fang Z. Structure, chain conformation and antitumor activity of a novel polysaccharide from *Lentinus edodes*. Fitoterapia. 2010 Dec, 81(8):1163-70.

Z

Zabiaux B. Propriétés antitumorales et antivirales d'un basidiomycète : *L.edodes*.Thèse de pharmacie.Paris XI,1991.

Zhao S., Ye G., Fu G., Cheng J.X., Yang B.B., Peng C. *Ganoderma lucidum* exerts anti-tumor effects on ovarian cancer cells and enhances their sensitivity to cisplatin. International Journal Oncology. 2011 May,38(5):1319-27.

Zhu Y.P. Chinese materia medica :chemistry, pharmacology and applications, Amsterdam Ed. :Harwood academic publ.1998,706 pp.

Zhuang C. ,Mizuno T., Shimada A., Ito H., Shimura K., Sumiya T., Kawade M. Fractionation and antitumor activity of polysaccharides from *Grifola frondosa mycelium*. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 1994, 58 (1): 185-188.

Ziliotto L., Pinheiro F., Barbisan L.F., Rodrigues M.A. Screening for *in vitro* and *in vivo* antitumor activities of the mushroom *Agaricus blazei*. Nutrition and Cancer. 2009, 61(2):245-50.

Annexes

Annexe 1 : Médicaments utilisés en chimiothérapie actuellement d'après la classification des anticancéreux du Doroz 30 ème édition de Maloine.

En France le médicament est défini officiellement par le code de la Santé publique et plus précisément par son article L.5111-1 : « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* » (code de la santé publique)

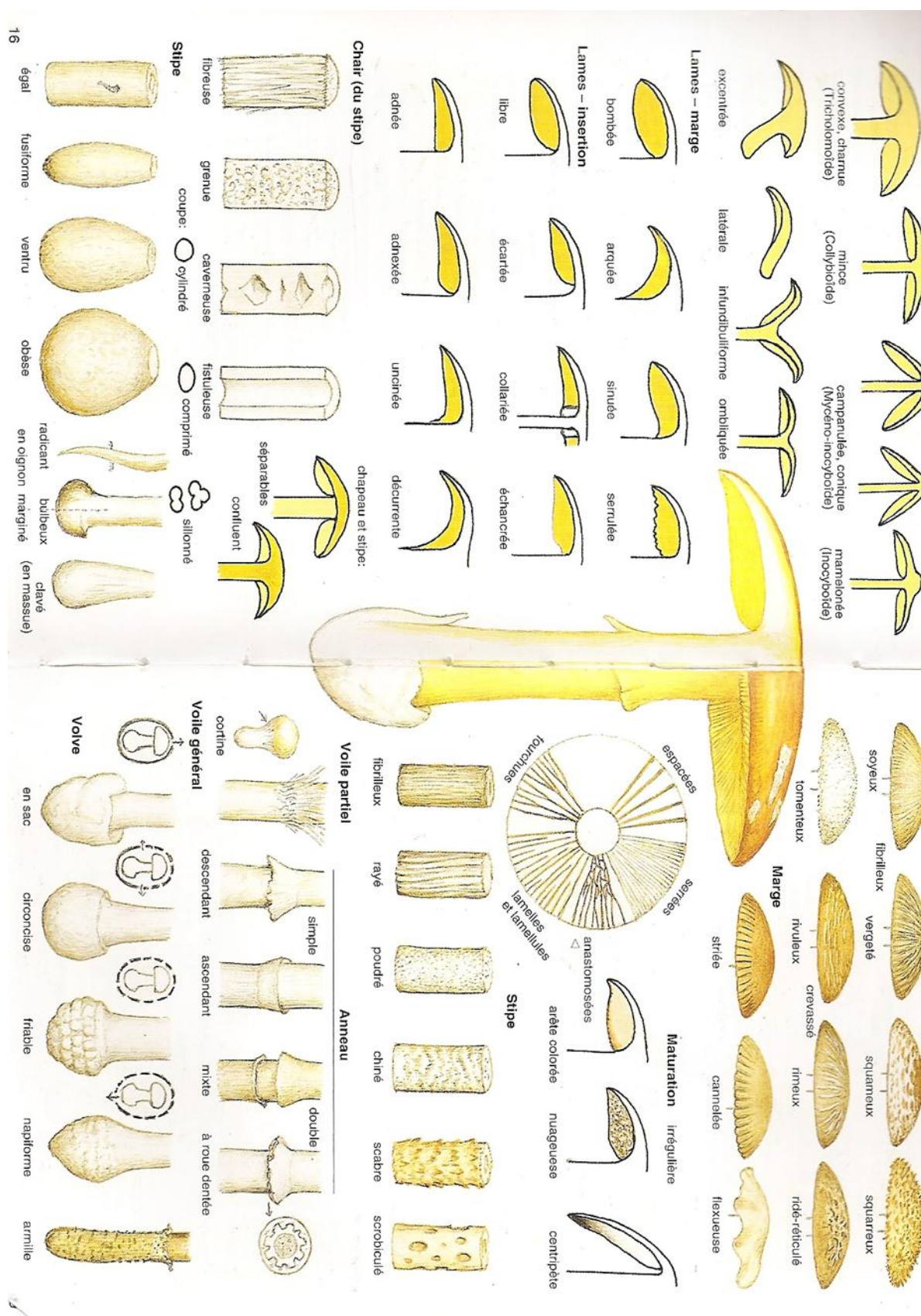
Action	Classes	Exemples
Agents alkylants : ils forment des ponts stables à l'intérieur d'un brin d'ADN ou entre les brins. Il existe une corrélation entre leur fixation et leur activité cytotoxique. Les deux brins ne peuvent ainsi ni se dérouler, ni se séparer, empêchant ainsi la division de l'acide nucléique et rendant impossible la réplication de l'ADN. Le blocage de la mitose en phase G2 conduit à la mort de la cellule.	Moutarde à l'azote	-Chlorambucil CHLORAMINOPHENE® - Melphalan-ALKERAN® -Chlorméthine ou méchloroéthamine- CARYOLYSINE® -Etramustine-ESTRACYT® -Ifosfamide-HOLOXAN® -cyclophosphamide- ENDOXAN®
	Nitroso-urées	-Fotémustine-MUPHORAN® -Lomustine-BELUSTINE® -Carmustine-BICNU® -Streptozocine-ZANOSAR®
	Organoplatines	-Carboplatine, Cisplatine, -Oxaliplatine(ELOXATINE®)
	Etylène-imine	-triéthylène-thiophosphoramide -THIOTEPA® -Altrétamine ou hexaméthylmélatamine- HEXASTAT®
	Triazènes	-Procarbazine-NATULAN® -Témozolomide-TEMODAL® -Dacarbazine-DETICENE®
	Esters sulfoniques	-Busulfan- MYLERAN®/BUSILVEX®
	Mytomycine C	AMETYCINE®
	Pipobromam	VERCYTE®

Antimétabolites : inhibition de production de l'ADN	Antifoliques	-Methotrexate ou améthoptérine – METHOTREXATE® OU LEDERTREXATE® OU NOVATREX® OU METOJECT® -Raltitrexed TOMDUDEX® -Pémétréxed ALIMTA®
	Antipuriques	-6-Mercaptopurine ou 6MP PURINETHOL® -6-Thioguanine-LANVIS® -Pentostatine ou 2 déoxycoformycine NIPENT® -Cladribine ou 2 chlorodéoxyadénosine LEUSTATINE LITAK® -Fludarabine FLUDARA®
	Antipyrimidiques	Fluoro-uracile ou 5-FU® Tégafur-uracile –UFT® Capécitabine-XELODA® Cytarabine ou Cytosine arabinoside ou Ara-C – ARACYTINE® cytarabine liposomal DEPOCYTE® Azacytidine _VIDAZA®
	Hydroxycarbamide	Hydroxycarbamides ou hydroxyurée _HYDREA®
	Gemcitabine ou dFdC	GEMZAR®
Agents intercalants	Dérivés de la camptothécine	-Irinotécan ou CPT11 CAMPTO® -Topotécan HYCAMTIN®
	Anthracyclines	-Epirubicine : FARMORUBICINE® -Daunorubicine CERUBIDINE® -Daunorubicine liposomale DAUNOXOME® -Doxorubicine ou Adriamycine ADRIBLASTINE® -Doxorubicine liposomale CAELYX® et MYOCET® -Pirarubicine THEPRUBICINE® -Idarubicine ZAVEDOS®
	Anthracènediones	Mitoxantrone : NOVANTRONE®
	Divers agents intercalants	-Actinomycine D ou Dactinomycine :COSMEGEN® -Etoposide : CELLTOP VEPESIDE ETOPOPHOS®

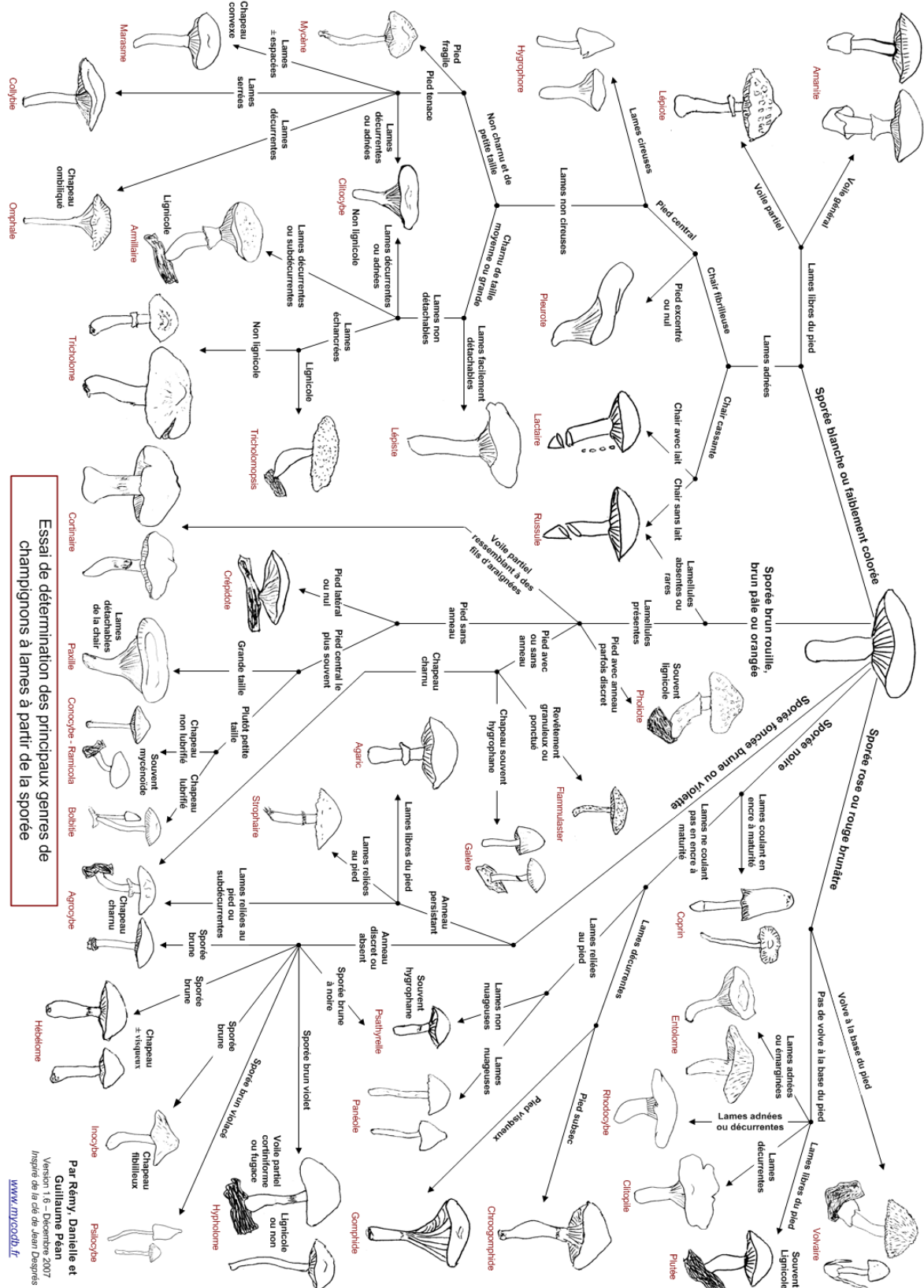
Agents scindants	Bléomycine	BLEOMYCINE®
Poison du fuseau : dépolrisation de la tubuline	<u>3.1 Alcaloïdes de a pervenche ou vinca alcaloïde</u>	-vinorelbine NAVELBINE® -vindésine ELDISINE® -vincristine ONCOVIN® -vinblastine ou vincalécobastine VELBE®
Stabilisant du fuseau : polymérisation de la tubuline	Taxoïdes ou taxanes	Paclitaxel TAXOL PAXENE® docétaxel TAXOTERE®
Agents différenciateurs	Trétinoïde orale	Acide tout trans-rétinoïque ou ATRA : VENSANOID®
	Rétinoïde	Bexarotène TARGRETIN®
Anticorps monoclonaux anticancéreux		Trastuzumab HERCEPTIN® Alemtuzumab MARCAMPATH® Rituximab MABTHERA® Bevacizumab AVASTIN® Cetuximab ERBITUX® Panitumumab VECTIBIX® Catumaxomab REMOVAB®
Radio immunothérapie	Ibritumomab+Tiuxétan	ZEVALIN®
Radio isotopes anticancéreux	Samarium lexitronam	QUADRAMET®
	Strontium-89 : chlorure de strontium	METASTRON®
Inhibiteurs du protéasome	Bortézomib	VELCADE®
Immunomodulateurs :IMiDS	Thalidomide	CELGENE®
	Lénalidomide	REVLIMID®
Inhibiteurs de kinases intracellulaires		Sunitinib maléate : SUTENT® Imatinib :GLIVEC® Temozolomide :TORISEL® Everolimus : AFINITOR® Erlotinib :TARCEVA® Gefitinib: IRESSA® Sorafénib :NEXAVAR® Dasatinib monohydrate : SPRYCEL® Nilotinib :TASIGNA®
Stéroïdes anticancéreux	Progestatifs anticancéreux	Médroxyprogestérone : DEPO PRODASONE FARLUTAL® Megestrol : MEGACE®
	oestrogènes anticancéreux	Diéthylstilbesterol ou DES : DISTILBENE®
Antioestrogènes anticancéreux représentent la thérapie de	La sulfatation et la désulfatation de l'estrone et du 17-béta-estradiol a	Tamoxifène :NOLVADEX® Torémifène : FARESTON® Fulvestrant : FASLODEX®

1ère intention sur les cancers du sein	lieu clairement dans les tissus malins et sains du sein	
Inhibiteurs de l'aromatase		Letronazole : FEMARA® Anastrozole : ARIMIDEX® Exemestane : AROMASINE®
Antiandrogènes	Anti androgènes non stéroïdiens	Bicalutamide : CASODEX® Flutamide : EULEXINE® Nilutamide : ANANDRON®
	<u>Progestatifs</u>	Cyprotérone acétate : ANDROCUR®
Analogues de Gn-RH		Triptoréline DECAPTYL® SONAPTYL® LP SALVACYL LP® Leuproréline ENANTONE® LP ELIGARD®
Agnistes de la LH-RH	Analogues de la Gn RH	Nafaréline : SYNAREL® Busaréline : BIGONIST SUPRAFACT ® gosaréline : ZOLADEX®
Adjuvants		
Facteurs de croissance hématopoïétique		Filgrastim : G-CSF NEUPOGEN ZARZIO® Pegfilgrastim (G-CSF pégylé) NEULASTA® Lenograstim(G-CSF glycosylé) Granocytes 13 et 14®
Cytoprotecteurs	Protecteur de la muqueuse vésicale	Mesna UROMITEXAN®
	Protecteur du myocarde	Dexrazoxane CARDIOXANE
	Protecteur détoxifiant	Amifostine : ETHYOL®
	Protecteur de la muqueuse buccale	Palifermin : KEPIVANCE®

Annexe 2 : Les différentes morphologies des principaux champignons à lames.
(Bon,2004)



Annexe 3 : Clés de détermination du genre d'un champignon



Annexe 4 : Liste des champignons avec un potentiel anticancéreux

Agaricus bisporus , *Agaricus blazei* , *Agaricus subrufescens*, *Agrocybe aegerita*, *Antrodia camphorata*, *Antrodia cinnamomea*, *Auricularia judae* , *Boletus aerus* , *Boletus edulis*, *Boletus erythropus* , *Boletus granulatus*, *Bondarzewia montana*, *Calvatia craniiformis*, *Cantharellus cibarius*, *Cantherellus tubaeformis*, *Cerocorticium confluens*, *Cheimonophyllum candissimum*, *Collybia confluens*, *Collybia maculata*, *Coprinus episcopalis*, *Coprinus hepthemerus*, *Cordyceps militaris* , *Cordyceps sinensis* , *Coriolus versicolor* , *Cortinarius sp.*, *Crepidatus frelvotomntosur*, *Crinipellis stipitarius*, *Dacrymyces sp.*, *Dictyophora indusiata*, *Entoloma clypeatus*, *Favolashia pustulosa*, *Fistulina hepatica*, *Flagelloscypha pilatii*, *Flamulina velutes*, *Fomes fomentarius* , *Funghuhnia nitida*, *Ganoderma applanatum*, *Ganoderma concinnum*, *Ganoderma lucidum* , *Ganoderma tsugae*, *Gerronema*, *Gloephyllum*, *Grifola frondosa*, *Grifola umbellata* , *Gymnopilus spectabilis*, *Hemimycena cucullata*, *Hericium erinaceus* , *Hohenbuehelia*, *Hydnum repandum*, *Hyphodentia*, *Hypsizygus marmoreus*, *Hypsizygus tossulatus* , *Inerus taporia carneola*, *Inonotus obliquus* , *Inonotus radiatus*, *Irpex lacteus*, *Kuehneromyces*, *Laccaria amethystea*, *Laccaria laccata* , *Lachnella villosa*, *Lactarius deliciosus* , *Lactarius lignydis*, *Lactarius piperatus*, *Lactarius uvidus* , *Lactarius vellereus*, *Lactiporus sulphureus* , *Lampteromyces japonicum*, *Lentinellus omphalades*, *Lentinellus ursinus*, *Lentinus adhaerens*, *Lentinus crinitus*, *Lentinus edodes* , *Lepista inversa*, *Lepista sordita*, *Leucopaxillus gentianeus*, *Limacella lenticularis*, *Lycoperdon piriform*, *Macrocyttidia cucumis*, *Marasmius sp.*, *Merismodes anomalus*, *Merulius tremellosus*, *Miopelatum*, *Mycena leiana*, *Mycena pura*, *Mycena tintinnabulum*, *Nidularia pulvinate*, *Omphalata lapidescens*, *Omphallatus illudens*, *Omphallatus olearius*, *Oudamensiella mucida* , *Panaellus retirugis*, *Panus rudis* , *Panus sp*, *Peniophora laeta*, *Perenniporia medulla panis*, *Phallus impudicus* , *Phellinus gilvus* , *Phellinus igniarius*, *Phellinus rimosus* , *Phellodonmelaleucus*, *Pholiota destruens*, *Pisolithus tinctoris*, *Pleurotellus hypnophilus*, *Pleurotus citrinopileatus* , *Pleurotus cornupia* , *Pleurotus djamor*, *Pleurotus eryngii* , *Pleurotus gesteranus* , *Pleurotus japonicus*, *Pleurotus ostreatus* , *Pleurotus pulmonarius* , *Pleurotus tuber regium*, *Podoscypha*, *Polyporus umbellatus*, *Poria cocos(wolfiporia)*, *Psalliota campestris*, *Pterula*, *Punctularia atropurpurascens*, *Resinicium pinicola*, *Resupinatus leightonii*, *Russula cyanoxantha* , *Russula emetica* , *Russula foetens* , *Russula nigricans*, *Sarcaden leucoporus*, *Sarcodon asparatus*, *Sartiger confluens*, *Schizophyllum commune*, *Scleroderma citri*, *Sparassis crispa*, *Strobilarius tonacellus*, *Suillus granulatus*, *Tremella fuciformis*, *Tricholoma matsutake* *Tricholoma saponaceum* , *Tricholomopsis rutilans*, *Tremescus helvelloides*, *Volvaria volvacea*. *Xerocomus nigromaculatus*, *Xerula malanotricha*.

Eléonore BLANDEAU

Etat des lieux du potentiel anticancéreux de neuf champignons macroscopiques

« Cancer » est un terme général désignant une maladie pour laquelle certaines cellules d'un organisme adoptent un comportement anormal. En effet, ces cellules acquièrent une indépendance vis-à-vis des signaux de régulations cellulaires, ce qui se traduit par une capacité proliférative infinie car n'est plus limitée par le phénomène d'apoptose. De plus, ces cellules ont une aptitude anormale à susciter l'angiogenèse, à acquérir un pouvoir invasif et de produire des métastases. De nombreuses recherches sont effectuées afin de mieux connaître les mécanismes de la pathologie pour la combattre plus efficacement. Cependant, les traitements actuels possèdent de nombreux effets secondaires et de fréquentes résistances. C'est pourquoi les chercheurs tentent de découvrir de nouvelles molécules actives à partir de sources naturelles telles que les plantes, les animaux ou même les champignons. Les études actuelles ont permis de recenser plusieurs centaines de champignons macroscopiques ayant un potentiel anticancéreux. Parmi ces derniers, neuf ont fait l'objet d'un plus grand nombre d'études: *Agaricus blazei*, *Antrodia camphorata*, *Coriolus versicolor*, *Flammulina velutipes*, *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa*, *Lentinus edodes*, *Pleurotus ostreatus* et *Schizophyllum commune*. Beaucoup de ces champignons sont d'origine exotique, peu d'entre eux sont aujourd'hui utilisés en France car la plupart des recherches partent d'une utilisation traditionnelle. Un état des lieux à partir de publications scientifiques récentes a permis de recenser des principes actifs, ou extraits obtenus à partir de ces champignons et d'associer leurs propriétés anticancéreuses (effet antitumoral, immunostimulant ou effet adjuvant aux cytotoxiques actuels). De plus, certaines de ces substances ont été décrites comme protectrices vis-à-vis de cellules saines avec une action ciblée sur les cellules anormales. Ces neuf champignons semblent prometteurs dans la lutte contre le cancer. Cependant, la plupart des essais ont été réalisés sur des animaux et peu d'études cliniques ont été décrites. De plus, la culture et l'approvisionnement de champignons macroscopiques est difficile, et donc la production de principe actif à partir de cette source est coûteuse contrairement aux ressources végétales, très utilisées dans nos pays. En outre, les concentrations en composés sont très variables en fonction du degré de maturité, du lieu de culture et du degré de pollution par l'accumulation de certains métaux lourds. En conclusion, le potentiel anticancéreux de certains champignons est certain mais leur utilisation nécessite de plus amples recherches et plus d'essais cliniques chez l'homme pour espérer dans l'avenir la production d'un médicament.

Mots clés: cancer, Basidiomycètes, thérapeutiques, études scientifiques.

A survey of the cancer-fighting properties of 9 macroscopic mushrooms

"Cancer" is a term used for diseases in which some cells in an organism behave abnormally. In cases like this those cells are no longer implicated in the regulation of cellular signals, so that they proliferate indefinitely: Apoptosis no longer limit that proliferation. Those cells can accelerate the normal rate of angiogenesis, become invasive and produce metastases. Numerous medical research studies are conducted in order to improve the knowledge of that pathology and the way to fight it. However, there is a significant amount of side effects and more and more patients are resistant to treatment today. That is the reason why researchers are trying to find new metabolically active molecules from natural sources, be they plants, animals or even mushrooms. Recent studies have shown that several hundred macroscopic mushrooms have cancer-fighting properties. Among those nine have been more closely studied: *Agaricus blazei*, *Antrodia camphorata*, *Coriolus versicolor*, *Flammulina velutipes*, *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa*, *Lentinus edodes*, *Pleurotus ostreatus* et *Schizophyllum commune*. Few of those mushrooms, of an exotic origin, are used in France because most of the studies are based on indigenous uses. Latest science news articles and experiments have shown that the biologically active molecules extracted from all those mushrooms have an anti-tumor, immunostimulating effect and an adjuvant effect on known cytotoxic T cells. Moreover, some of these molecules are said to protect healthy cells: only unhealthy ones are targeted. Those nine mushrooms make scientists hopeful when it comes to fighting cancer. However, most of the studies have been conducted among animals and only a few clinical trials have been published. Additionally, growing and getting supplies of macroscopic mushrooms is difficult. Besides using them to produce active principles is quite expensive as compared to plants which are widely used in our countries. Ultimately, the concentration of components is quite inconstant depending on the degree of maturity, the place where they are grown and the degree of pollution due to heavy metal accumulation. In a nutshell, some mushrooms are a potential cure for cancer but before a medicine could be made and manufactured, more research should be done and more experiments should be conducted on people.

Keywords: cancer, Basidiomycetes, therapeutic, scientific studies.