

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Erwann LE GOUILL

présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2012

Les macromycètes : une possibilité thérapeutique contre le cancer?

Président : M. François POUCHUS, Professeur de Botanique et de Cryptogamie

Membres du jury : Mme Claire SALLENAVE-NAMONT,
Maître de conférences de Botanique et de Cryptogamie
M. Cédric MONNIER, Pharmacien

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	12
<u>PARTIE I: Présentation des macromycètes.....</u>	13
<u>I) <i>Grifola frondosa</i>.....</u>	14
<u>I-1) description.....</u>	14
<u>I-2) principe actif.....</u>	15
<u>II) <i>Lentinula edodes</i></u>	16
<u>I-1) description.....</u>	16
<u>I-2) principe actif.....</u>	17
<u>III) <i>Coriolus versicolor (Trametes versicolor)</i>.....</u>	18
<u>I-1) description.....</u>	18
<u>I-2) principe actif.....</u>	19
<u>IV) <i>Ganoderma lucidum</i>.....</u>	20
<u>I-1) description.....</u>	20
<u>I-2) principe actif.....</u>	21
<u>V) <i>Schizophyllum commune</i>.....</u>	22
<u>I-1) description.....</u>	22
<u>I-2) principe actif.....</u>	23
<u>VI) <i>Hericium erinaceus</i>.....</u>	24
<u>I-1) description.....</u>	24
<u>I-2) principe actif.....</u>	25
<u>VII) <i>Pleurotus citrinopileatus</i>.....</u>	26
<u>I-1) description.....</u>	26
<u>I-2) principe actif.....</u>	27

<u>VIII) Agaricus blazei Murill</u>	28
<u>I-1) description</u>	28
<u>I-2) principe actif</u>	28
<u>IX) Phellinus linteus</u>	29
<u>I-1) description</u>	29
<u>I-2) principe actif</u>	29
<u>X) Omphalotus illudens</u>	30
<u>I-1) description</u>	30
<u>I-2) principe actif</u>	31
<u>XI) Flammulina velutipes</u>	32
<u>I-1) description</u>	32
<u>I-2) principe actif</u>	33
<u>XII) Cordyceps militaris</u>	34
<u>I-1) description</u>	34
<u>I-2) principe actif</u>	35
<u>CLASSIFICATION</u>	36

PARTIE II: Les mécanismes d'action.....37

I) Prérequis.....38

I-1) mécanismes de l'apoptose.....38

I-2) rappels d'immunologie.....41

II) effets immunomodulateurs.....44

II-1) augmentation de la sécrétion des cytokines.....44

II-1-1) *Lentinula edodes*.....44

II-1-2) *Grifola frondosa*.....44

II-1-3) *Coriolus versicolor*.....45

II-1-4) *Ganoderma lucidum*.....45

II-1-5) *Hericium erinaceus*.....46

II-1-6) *Pleurotus citrinopileatus*.....46

II-1-7) *Cordyceps militaris*.....46

II-1-8) *Flammulina velutipes*.....46

II-2) stimulation spécifique de la réponse immunitaire cellulaire.....46

II-2-1) *Grifola frondosa*.....46

II-2-2) *Lentinula edodes*.....47

II-2-3) *Coriolus versicolor*.....47

II-2-4) *Ganoderma lucidum*.....48

II-2-5) *Agaricus blazei*.....48

II-2-6) *Hericium erinaceus*.....48

II-2-7) *Pleurotus citrinopileatus*.....48

II-2-8) *Cordyceps militaris*.....48

II-2-9) *Flammulina velutipes*.....49

III) induction de l'apoptose.....50

III-1) <i>Coriolus versicolor</i>	50
III-2) <i>Grifola frondosa</i>	50
III-3) <i>Lentinula edodes</i>	50
III-4) <i>Ganoderma lucidum</i>	50
III-5) <i>Agaricus blazei</i>	50
III-6) <i>Hericius erinaceus</i>	51
III-7) <i>Pleurotus citrinopileatus</i>	51
III-8) <i>Irofulven</i>	51
III-9) <i>Cordyceps militaris</i>	51
III-10) <i>Flammulina velutipes</i>	52

IV) autres mécanismes d'action connus.....53

IV-1) <i>Grifola frondosa</i>	53
IV-2) <i>Coriolus versicolor</i>	53
IV-3) <i>Lentinula edodes</i>	53
IV-4) <i>Ganoderma lucidum</i>	53
IV-5) <i>Phellinus linteus</i>	54
IV-6) <i>Schizophyllum commune</i>	55
IV-7) <i>Agaricus blazei</i>	55
IV-8) <i>Hericius erinaceus</i>	56
IV-9) <i>Cordyceps militaris</i>	56
IV-10) <i>Flammulina velutipes</i>	56

PARTIE III: les études réalisées.....57

I) les tests in vitro.....58

I-1) <i>Grifola frondosa</i>	58
I-2) <i>Lentinula edodes</i>	58
I-3) <i>Coriolus versicolor</i>	58
I-4) <i>Ganoderma lucidum</i>	59
I-5) <i>Hericium erinaceus</i>	59
I-6) <i>Pleurotus citrinopileatus</i>	59
I-7) <i>Irofulven</i>	59
I-8) <i>Cordyceps militaris</i>	60
I-9) <i>Flammulina velutipes</i>	60

II) les tests chez l'animal.....61

II-1) <i>Coriolus versicolor</i>	61
II-2) <i>Grifola frondosa</i>	61
II-3) <i>Lentinula edodes</i>	62
II-4) <i>Ganoderma lucidum</i>	62
II-5) <i>Phellinus linteus</i>	62
II-6) <i>Agaricus blazei</i>	63
II-7) <i>Hericium erinaceus</i>	64
II-8) <i>Pleurotus citrinopileatus</i>	64
II-9) <i>Irofulven</i>	64
II-10) <i>Cordyceps militaris</i>	65
II-11) <i>Flammulina velutipes</i>	66

III) les tests chez l'Homme.....67

III-1) <i>Lentinula edodes</i>	67
III-2) <i>Coriolus versicolor</i>	67

III-3) <i>Grifola frondosa</i>	67
III-4) <i>Schizophyllum commune</i>	68
III-5) <i>Irofulven</i>	68
<u>PARTIE IV:</u> synthèse des différents macromycètes étudiés.....	71
<u>Intérêt, effets secondaires et précautions d'emploi</u>	72
<i>Grifola frondosa</i>	73
<i>Lentinula edodes</i>	74
<i>Coriolus versicolor</i>	75
<i>Ganoderma lucidum</i>	76
<i>Schizophyllum commune</i>	77
<i>Hericium erinaceus</i>	78
<i>Pleurotus citrinopileatus</i>	79
<i>Agaricus blazei</i>	80
<i>Phellinus linteus</i>	81
<i>Omphalotus illudens</i>	82
<i>Flammulina velutipes</i>	83
<i>Cordyceps militaris</i>	84
 CONCLUSION.....	 85
BIBLIOGRAPHIE.....	86
DOCUMENTS ELECTRONIQUES.....	94

LISTE DES FIGURES

figure n°1: photo de *Grifola frondosa* (mycodb.fr)

figure n°2: structure des β 1-3,1-6 glucanes (mycopharma.com)

figure n°3: photo de *Lentinula edodes* (mycodb.fr)

figure n°4: structure du Lentinane (chemspider.com)

figure n°5: photo de *Coriolus versicolor* (mycodb.fr)

figure n°6: photo de *Ganoderma lucidum* (mycodb.fr)

figure n°7: structure du ganodermanotriol (chemspider.com)

figure n°8: photo de *Schizophyllum commune*(mycodb.fr)

figure n°9: structure du Schizophiran (chemspider.com)

figure n°10: photo de *Hericium erinaceus*(mycodb.fr)

figure n°11: structure de l'héricénone(chemspider.com)

figure n°12: photo de *Pleurotus citrinopileatus* (mycodb.fr)

figure n°13: photo de *Agaricus blazei* Murill (champignonscomestibles.com)

figure n°14: structure de l'ergostérol (wikipedia.fr)

figure n°15: photo de *Phellinus linteus* (shop-mycoceutix.com)

figure n°16: photo de *Omphalotus illudens* (mycodb.fr)

figure n°17: structure de l'Irofulven (chemspider.com)

figure n°18: structure de l'Iludin-S (chemspider.com)

figure n°19: photo de *Flammulina velutipes* (mycodb.fr)

figure n°20: photo de *Cordyceps militaris* (mycodb.fr)

figure n°21: structure de la cordycépine (chemspider.com)

figure n°22 et 22b: mécanismes de l'apoptose (Hanahan et Weinberg 2000 et www.123bio.net)

figure n°23: schéma simplifié de la réponse immunitaire (linternaute.com)

figure n°24: stimulation de la réponse immunitaire antitumorale par les β -glucanes (www.putus.org)

figure n°25: action de la protéine LZ-8 sur les cellules dendritiques (Lin et al 2009)

figure n°26: destruction du réseau par l'extrait de *Phellinus linteus* (Song et al 2011)

figure n°27: action de *Phellinus linteus* sur les cellules SW480 (Song et al 2011)

figure n°28: métabolisme de l'Irofulven (Paci et al 2006)

LISTE DES TABLEAUX

tableau n°1: classification des macromycètes

tableau n°2: rôle de quelques cytokines (d'après Janewey et Travers 1997)

tableau n°3: inhibition de l'invasion et de la mobilité cellulaire en fonction de la dose de l'extrait de *Phellinus linteus* (d'après Song et *al* 2011)

tableau n°4: action du PSK sur différentes lignées cancéreuses (d'après Jimenez-Medina et *al* 2008)

tableau n°5: effets de l'ergostérol d'*Agaricus blazei* sur la croissance tumorale (Kimura et *al* 2004)

tableau n°6: effets de l'Irofulven sur le modèle de cancer de l'ovaire MA148 (d'après Dings et *al* 2008)

tableau n°7: effets de l'Irofulven (0.45mg/kg) sur le cancer de l'ovaire (d'après Schilder et *al* 2010)

INTRODUCTION

La médecine par les champignons est utilisée au même titre que la phytothérapie depuis des millénaires par les médecines asiatiques. Comme pour les plantes, la mycothérapie (ou fongithérapie) utilisait des extraits, décoctions ou champignons frais ou séchés avec succès. Alors que la phytothérapie connaissait le succès en Europe et permettait la découverte de molécules thérapeutiques (digitaliques, morphiniques), la mycothérapie était totalement inconnue. De nos jours, cette approche thérapeutique commence à émerger mais reste principalement utilisée par les pays asiatiques et en Amérique et demeure confidentielle en Europe.

La tendance actuelle à rechercher des thérapies alternatives aux traitements chimiques donne une place privilégiée à des thérapeutiques comme la phytothérapie ou l'aromathérapie. Dans cette optique, l'utilisation des champignons a toute sa place. Cependant, il est nécessaire que les professionnelles de santé connaissent l'intérêt et les limites de cette utilisation afin de conseiller au mieux le grand public.

Les champignons sont connus pour leur valeur nutritionnelle très intéressante, mais leurs vertus thérapeutiques sont encore sous-exploitées. L'évaluation scientifique à proprement parler reste assez jeune : c'est dans les années 1980 que le professeur Nanba commence à étudier sérieusement les effets de *Grifola frondosa* sur les cellules cancéreuses. Depuis, de nombreuses autres équipes ont continué l'évaluation en se fondant sur l'utilisation empirique vieille de milliers d'années.

Le présent travail va traiter de différents champignons possédant un potentiel intéressant en tant qu'agent anticancéreux. Dans une première partie, nous ferons une description de ces champignons et de leurs principes actifs. La seconde partie explicitera les mécanismes d'action mis en jeu pour expliquer leurs effets. La troisième partie traitera des résultats des différentes études entreprises. Enfin nous finirons par une synthèse de chacun des champignons étudiés.

PRESENTATION

DES

MACROMYCETES

l) Grifola frondosa (maitaké ou poule des bois)

l-1) description (Eyssartier et Roux p.1028 et Courtecuisse et Duhem p.140)



figure n°1: *Grifola frondosa* (mycodb.fr)

Chapeau: jusqu'à 50 cm de diamètre. nombreux chapeaux bruns latéraux en éventail

Pores: hyménium blanchâtre. 2-3 pores/mm

Stipe: souche ramifiée à stipes latéraux nombreux et pâles

Chair: cassante

Spores : 5.5-7.5 x 4.5-5.5 µm elliptiques

Habitat : sur feuillus, principalement souches

Régions du monde: Afrique du nord et Europe. commun

Confusions: aucune

Comestibilité: comestible jeune

I-2) principe actif

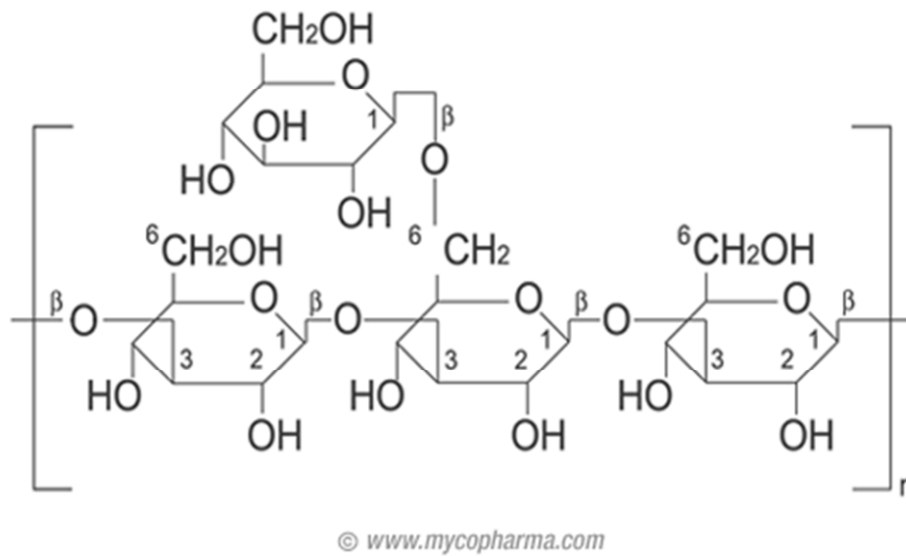


figure n°2: structure des β 1-3,1-6 glucanes (www.mycopharma.com)

Grifola frondosa possède deux polysaccharides responsables de son activité: La fraction-D du maitaké est un β -(1,3)(1,6)-glucan isolé du corps du champignon. Cette molécule pèse environ 1×10^6 dalton et est extractible par l'eau chaude. (Konno Sensuske 2009). La fraction-Z est un hétéropolysaccharide isolé du mycélium. (Masuda et al 2010)

On ne le trouve que sous forme fraîche ou séchée ou de complément alimentaire, aucune spécialité pharmaceutique n'ayant été réalisée à ce jour.

II) *Lentinula edodes* (shiitaké ou lentin comestible)

II-1) description (champignonscomestibles.com et smhv.net)



figure n°3: *Lentinula edodes* (mycodb.fr)

Chapeau: 5 à 20 cm brun-fauve couvert d'écailles concentriques blanches

Lames: blanches, serrées moyennement larges

Stipe: central et courbé, plus pâle que le chapeau, pelucheux

Chair: coriace

Habitat: sur feuillus morts ou mourants

Régions du monde: Japon, Corée, Chine. commun

Confusions: non

Comestibilité: bon comestible cuit. toxique cru

II-2) principe actif

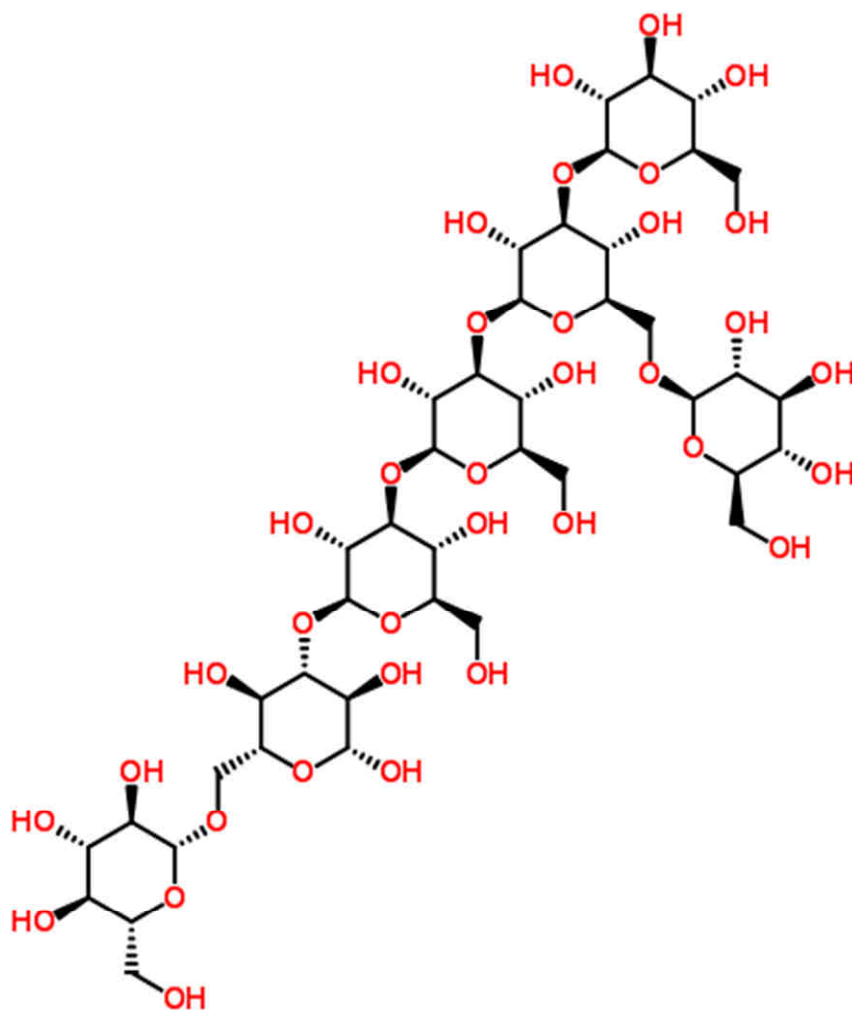


figure n°4: structure du Lentinane (chemspider.com)

On utilise un extrait du mycélium du champignon. Cet extrait est composé principalement d'acide vanilique, syringique, p-coumarinique et férulique, ainsi que de flavonoides et de tanins. Le principe actif réel semble être le Lentinane présent dans le champignon à un taux moyen de 0.02%. (Lee et *al* 2010)

On le trouve sous forme fraîche, séchée, complément alimentaire ou spécialité pharmaceutique (Lentinan®) notamment au Japon.

III) *Coriolus versicolor* (*Trametes versicolor*) (polypore de couleur variable)

III-1) description (Eyssartier et Roux p.1018 et Courtecuisse et Duhem p.142)



figure n°5 : *Coriolus versicolor* (mycodb.fr)

Chapeau: jusqu'à 7 cm, très mince et flexible, multicolore à zone concentrique, en éventails

Pores: hyménium pâle, 3-5 pores/mm

Stipe: absent

Chair: coriace

Spores: 5-7 x 1.5-2.5 µm cylindriques

Habitat: sur bois mort de feuillus ou conifères

Régions du monde: Afrique du nord et Europe. très commun

Confusions: avec d'autres *Trametes*: *ochracea*, *pubescens*, *gibbosa*

Comestibilité: sans intérêt

III-2) principe actif

Le *Coriolus versicolor* contient deux polysaccharides, le PSK et le PSP qui semblent être les composants majeurs de l'effet thérapeutique anticancéreux. Ces deux polysaccharides sont des composantes reconnues du champignon. Cependant, leur structure précise n'est pas connue. On sait seulement qu'ils sont liés aux protéines, qu'ils présentent des liaisons β -1,4 (comme celles de la cellulose) et leurs poids moléculaires sont d'environ 100000 daltons. (Kinoshita et al 2009) Il existe une spécialité, le Krestin®, utilisé en Asie dans le traitement des cancers colorectaux.

IV) *Ganoderma lucidum* (ganoderme luisant)

IV-1) description (Eyssartier et Roux p.1032 et Courtecuisse et Duhem p.140)



figure n°6: *Ganoderma lucidum* (mycodb.fr)

Chapeau: 5 à 20 cm, latéral, brun-rouge à croute vernissée, à bourrelets concentriques

Pores: hyménium blanchâtre ou ocracé. 4-6 pores/mm

Stipe: jusqu'à 25 cm. plus ou moins noduleux. brun-rouge, lisse et vernissé comme le chapeau.

Chair: coriace

Spores: 8-11 x 6-8.5 µm. elliptiques

Habitat: sur feuillus

Régions du monde: Afrique du Nord et Europe. peu courant

Confusions: *Ganoderma carnosum*

Comestibilité: sans intérêt

IV-2) principe actif

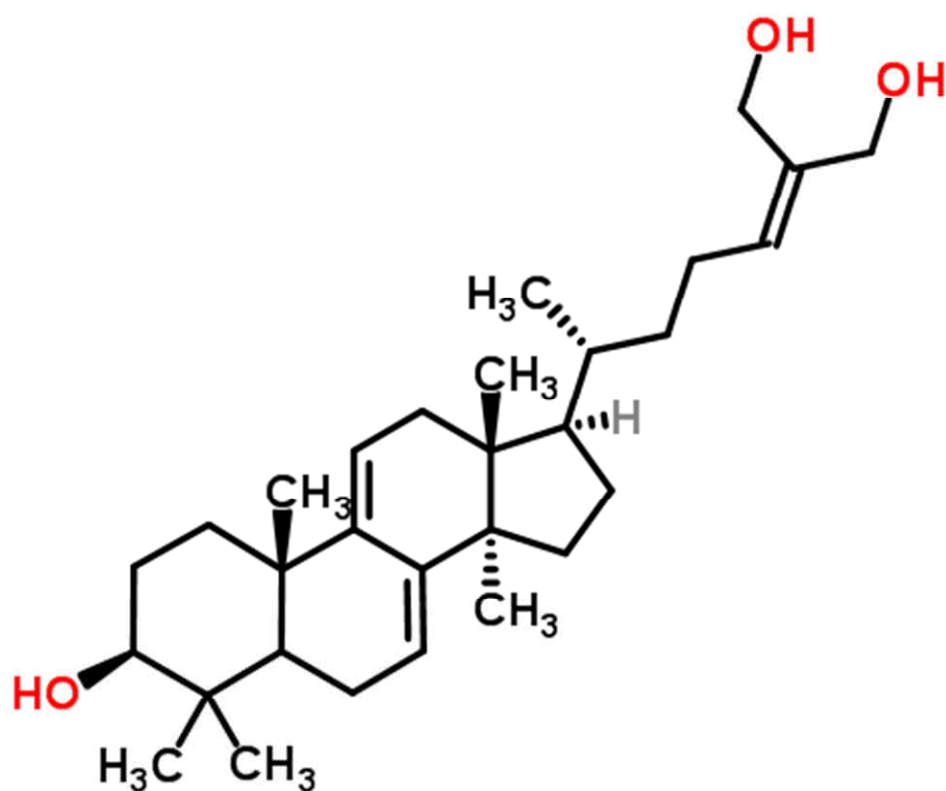


figure n°7: structure du ganodermanatriol (chemspider.com)

Ce triterpène isolé du mycélium de *Ganoderma lucidum* semble être responsable de l'activité anticancéreuse. Ce champignon possède également d'autres molécules actives : la protéine LZ(Ling Zhi)-8 et le polysaccharide G qui renforcent ces effets. (Jedinak et *al* 2011, Lin et *al* 2009 et lin et *al* 2005)

V) *Schizophyllum commune* (schizophylle commun)

V-1) description (Eyssartier et Roux p.950 et Courtecuisse et Duhem p.142)



figure n°8: *Schizophyllum commune* (mycobd.fr)

Chapeau: jusqu'à 5 cm, blanc, hémicirculaire et feutré

Lames: bruns pâle, fissiles

Stipe: absent

Chair: coriace

Spores: 4-6 x 1.5-2.5 µm. cylindriques

Habitat: sur bois mort principalement de feuillus

Régions du monde: cosmopolite. très courant

Confusions: aucune

Comestibilité: sans intérêt. potentiellement toxique par germination des spores dans les voies respiratoires

V-2) principe actif

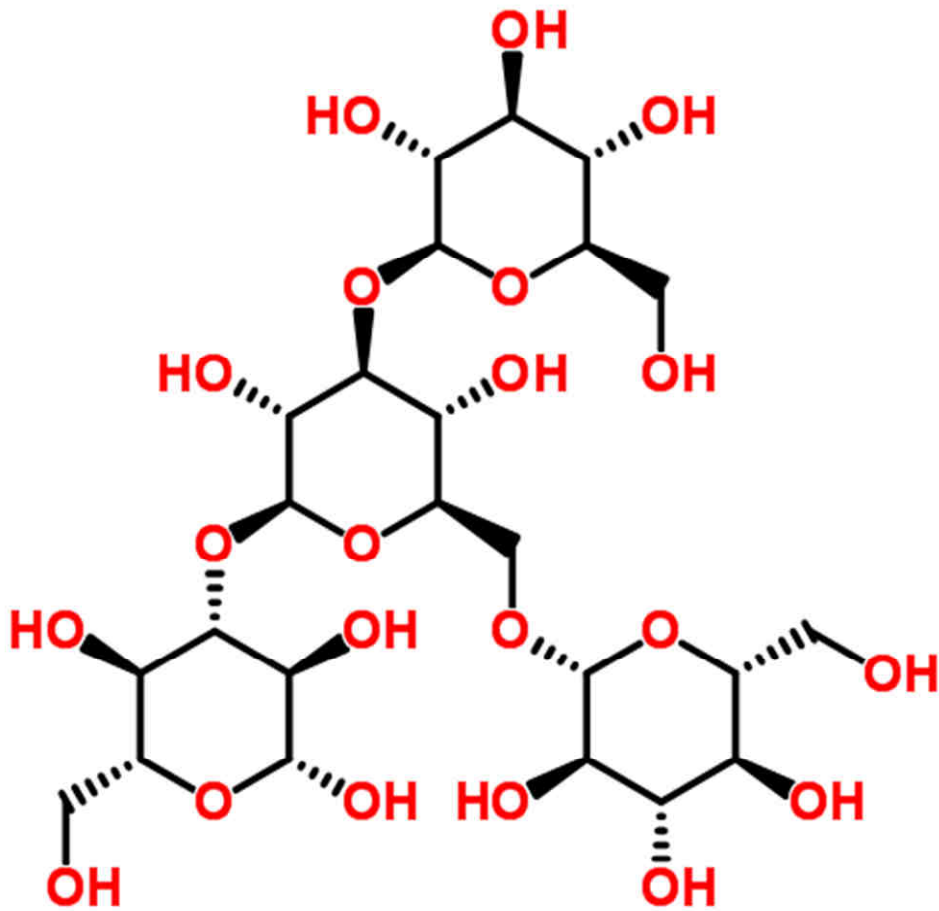


figure n°9: structure du Shizofiran (chemspider.com)

Ce sucre simple appelé SPG est extrait du champignon. Il se présente sous forme de spécialité : Schizofiran®. (Ikeda et *al* 2007)

VI) *Hericium erinaceus* (Yamabushitaké ou champignon hérisson)

VI-1) description (Eyssartier et Roux p.1006 et Courtecuisse et Duhem p.140)



figure 10: *Hericium erinaceus* (mycodb.fr)

Chapeau: 6 à 25 cm de large sur 20 cm de haut. blanc

Aiguillons: 2 à 4 cm de long sur toute la face inférieure du chapeau

Stipe: 1 à 3 cm. blanc

Chair: blanche et ferme

Spoires: 5-6.5 x 4-5.5 μm elliptiques

Habitat: sur feuillus pourrissants

Régions du monde: Europe. rare

Confusions: *Hericium flagellum*, *Creolophus cirrhatus*

Comestibilité: sans intérêt

VII) *Pleurotus citrinopileatus* (Pleurote jaune)

VII-1) description (Courtecuisse et Duhem p.150, Eyssartier et Roux p.974)



figure n°12 : *Pleurotus citrinopileatus* (mycodb.fr)

Chapeau: jusqu'à 10 cm. convexe puis déprimé de couleur jaune vif.

Lames: longuement décurrentes en filets anastomosés jusqu'à la base du stipe

Stipe: excentré et concolore au chapeau

Chair: assez fine

Spores: 8-11 x 4-5.5 µm cylindriques

Habitat: sur bois de feuillus

Régions du monde: Afrique du Nord et Europe. commun

Confusions: *Pleurotus cornucopiae* dont *citrinopileatus* est parfois considéré comme une variété

Comestibilité: bon comestible. (cultivé industriellement)

VII-2) principes actifs

Contrairement aux autres champignons, les molécules actives du *Pleurotus citrinopileatus* ne sont pas des polysaccharides mais des protéines. Deux ont été particulièrement mises en évidence : la protéine PCP3A et la lectine purifiée. (Li et *al* 2008 et Chen et *al* 2009)

VIII) *Agaricus blazei* Murill (Himématsutaké ou Gold mushroom)

VIII-1) description (champignonscomestibles.com)



figure n°13: *Agaricus blazei* Murill(champignonscomestibles.com)

Chapeau: 5-11 cm, brun et squameux

Lames: très serrées, libres, blanchâtres devenant chocolat

Stipe: 6-13 x 1-2 cm. creux et blanc

Spores: brun-chocolat

Habitat: sol riche en débris de bois ou sol composté

Régions du monde: climat tropical

Confusions: *Agaricus brunnescens*

Comestibilité: bon comestible

VIII-2) principes actifs

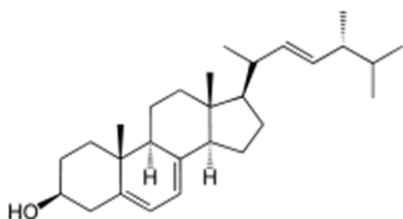


figure n°14: structure de l'ergostérol (wikipedia.fr)

L'*Agaricus blazei* possède un ergostérol particulier (extrait lipidique) et des β -1,3 glucanes (extrait aqueux) qui semblent avoir des propriétés intéressantes sur le traitement des cancers. (Kobayashi et al 2005 et Kimura et al 2004)

IX) *Phellinus linteus* (meshimakobu)

IX-1) description (Courtecuisse et Duhem p.140 et Eyssartier et Roux p.1022 (*Phellinus ignarius*) et home.postech.ac.kr)



figure n°15: *Phellinus linteus* (shop.mycocutix.com)

Chapeau: en sabot, 10-30 x 5-20 cm. crouteux et zoné

Pores: fins 3-6/mm

Stipe: absent

Chair: dure et ligneuse

Spores: 5-6 x 4-6 μ m cylindriques

Habitat: sur bois mort ou vivant. plusieurs individus superposés sur le même arbre.

Régions du monde: commun en régions tropicales et subtropicales.

Confusions: avec d'autres espèces de *Phellinus*

Comestibilité: sans intérêt

IX-2) principe actif

L'activité anti-tumorale de ce champignon semble être liée à sa forte teneur en polysaccharide. (Song et al 2011)

X) *Omphalotus olearius* var. *illudens* (clitocybe de l'olivier)

X-1) description (Eyssartier et Roux p.554 et Courtecuisse et Duhem p.418)



figure n°16: *Omphalotus illudens* (mycodb.fr)

Chapeau: 4-15 cm. orange éclatant.

Lames: lames décurrentes, serrées, fines, subconcolore au chapeau

Stipe: 15x2 cm. souvent excentrique, fibreux, concolore aux lames.

Chair: assez ferme

Spores: 5.5-7 x 5.5-6 µm. globuleuses

Habitat: souches et racines de feuillus ou il pousse en touffes.

Régions du monde: Afrique du Nord et Europe méridionale. peu courant

Confusions: girolle (*Cantharellus* sp) et fausse girolle (*Hygrophoropsis auriantaca*)

Comestibilité: toxique

X-2) principe actif

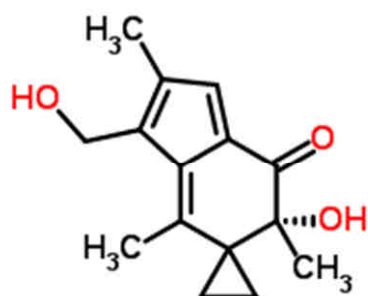


figure n°17: structure de l'Irofulven (chemspider.com)

Ce sesquiterpène est un composé semi-synthétique dérivé de l'Illudin S qui est une toxine isolée de *Omphalotus illudens*. (National Cancer Institut)

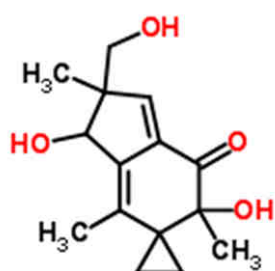


figure n°18: structure de l'Illudin S (chemspider.com)

XI) *Flammulina velutipes* (collybie à pied velouté, Enoki)

XI-1) description (Eyssartier et Roux p. 352 et Courtecuisse et Duhem p. 234)



figure n°19: *Flammulina velutipes* (mycodb.fr)

Chapeau: 1-6 cm. orangé-roux avec le bord jaune. visqueux.

Lames: adnées, peu serrées, blanches puis crème. cystides fusiformes abondantes sur l'arête ou la face des lames.

Stipe: 2-13 x 0.2-0.6 cm. entièrement velouté, jaune.

Chair: crème et brune dans le pied.

Spores: 7-9.5 x 3-4.5 µm. elliptiques

Habitat: pousse en touffe sur bois de feuillus

Régions du monde: Afrique du nord, Asie et Europe. commun

Confusions: avec d'autres espèces du genre *Flammulina*

Comestibilité: comestible. cultivé industriellement dans certains pays d'Asie.

XI-2) principe actif

L'activité de *Flammulina velutipes* est liée à un β 1-3 glucane particulier, le flammulin et à une protéine FIP-Fve ressemblant à la protéine LZ-8 du *Ganoderma lucidum*. (Gu et Leonard 2006)

XII) *Cordyceps militaris* (cordyseps militaire)

XII-1) description (Courtecuisse et Duhem p.35 et 128)



figure n°20: *Cordyceps militaris* (mycodb.fr)

Clavule: orange vif, ponctuée (ostioles des périthèces)

Stipe: pâle, jaunâtre. le tout mesure environ 5 cm de long.

Habitat: parasite sur larves d'insectes enterrées

Régions du monde: Europe et Asie. courant

Comestibilité: sans intérêt

Confusion: avec les autres *Cordyceps*

XII-2) principe actif

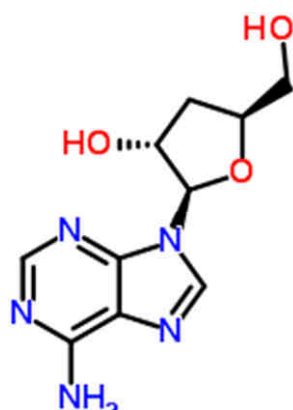


figure n°21: structure du cordycépine (chemspider.com)

L'activité du *Cordyceps militaris* est liée à ses polysaccharides et à cette molécule originale la cordycépine. La cordycépine est un analogue de l'adénosine (3'-déoxyadénosine), ce qui lui confère la possibilité de s'intercaler dans l'ARN empêchant ainsi sa traduction en protéines. (National Cancer Institut).

CLASSIFICATION

tableau n°1: classification des macromycètes

embranchement	classe	ordre	famille	Genre/espèce
Basidiomycota	Homobasidiomycètes	Hymenochaetales	Hymenochaetacées	<i>Phellinus linteus</i>
		Polyporales	Grifolacées	<i>Grifola frondosa</i>
			Coriolacées	<i>Coriolus versicolor</i>
		Aphyllorales	Ganodermatacées	<i>Ganoderma lucidum</i>
		Agaricales	Agaricacées	<i>Agaricus blazei</i>
			Schizophyllacées	<i>Schizophyllum commune</i>
		Hericiales	Hericiacées	<i>Hericium erinaceus</i>
		Tricholomatales	Marasmiacées	<i>Lentinula edodes</i>
			Pleurotacées	<i>Pleurotus citrinopileatus</i>
			Dermolomatacées	<i>Flammulina velutipes</i>
		Bolétales	Omphalotacées	<i>Omphalotus illudens</i>
Ascomycota	Hyménoascomycètes	Clavicipitales	Clavicipitacées	<i>Cordyceps militaris</i>

LES MECANISMES D'ACTION

I) pré requis

I-1) mécanismes de l'apoptose

L'apoptose est un mécanisme de mort cellulaire programmée permettant la régulation et la maintenance des populations cellulaires dans des conditions physiologiques. Ce mécanisme est régulé par différents stimuli internes et externes à la cellule : lésions de l'ADN, cellule hors-cycle, irradiation ou molécules cytotoxiques, facteurs externes (hormones, matrice extracellulaire ...) qui envoient des signaux de mort cellulaire. La mort cellulaire est obtenue par auto-activation des caspases initiateuses qui activent les caspases effectrices qui forment l'apoptosome responsable de la destruction cellulaire (apoptose dépendante des caspases). D'autre part, la mort cellulaire est également contrôlée par l'expression des gènes pro et anti apoptotiques (apoptose indépendante des caspases) (voir figure ci-après). Les variations d'expression de ces gènes permettent de rendre la cellule plus ou moins sensible au mécanisme de l'apoptose. (<http://biologie.univ-mrs.fr>)

Les cellules cancéreuses sont des cellules qui échappent au mécanisme de l'apoptose et se développent de manière anarchique. Le rétablissement de ce mécanisme dans les cellules cancéreuses est un moyen de lutte efficace et donc thérapeutiquement intéressant.

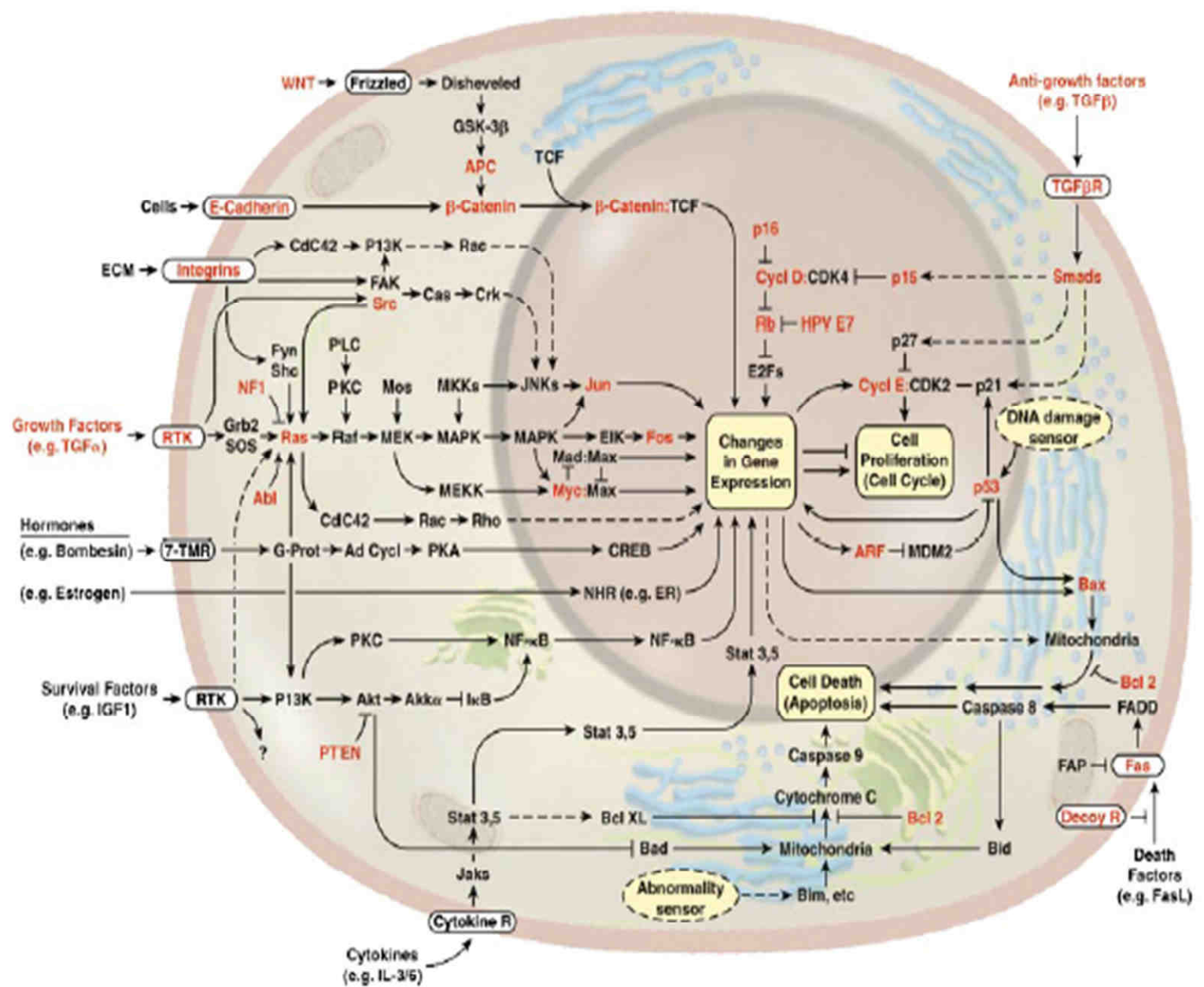


figure n°22: mécanismes de l'apoptose (Hanahan et Weinberg 2000)

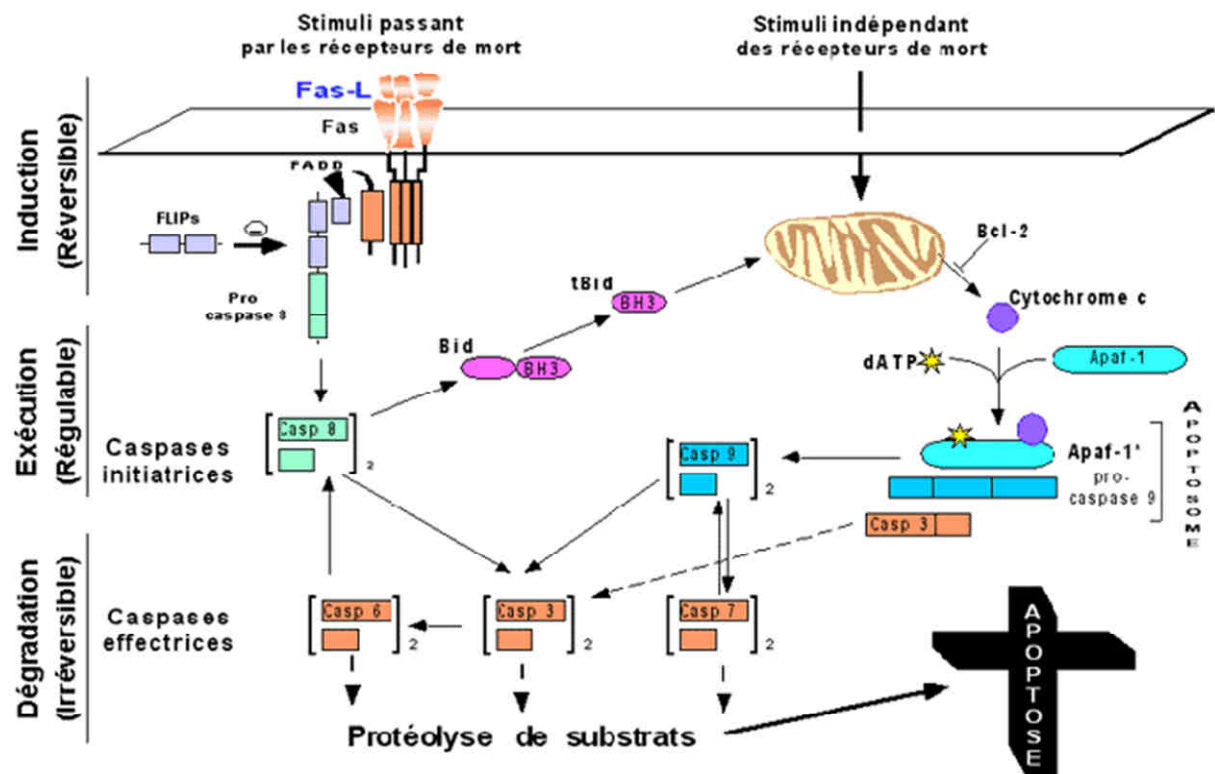


figure n°22b: mécanismes de l'apoptose (www.123bio.net)

I-2) rappels d'immunologie

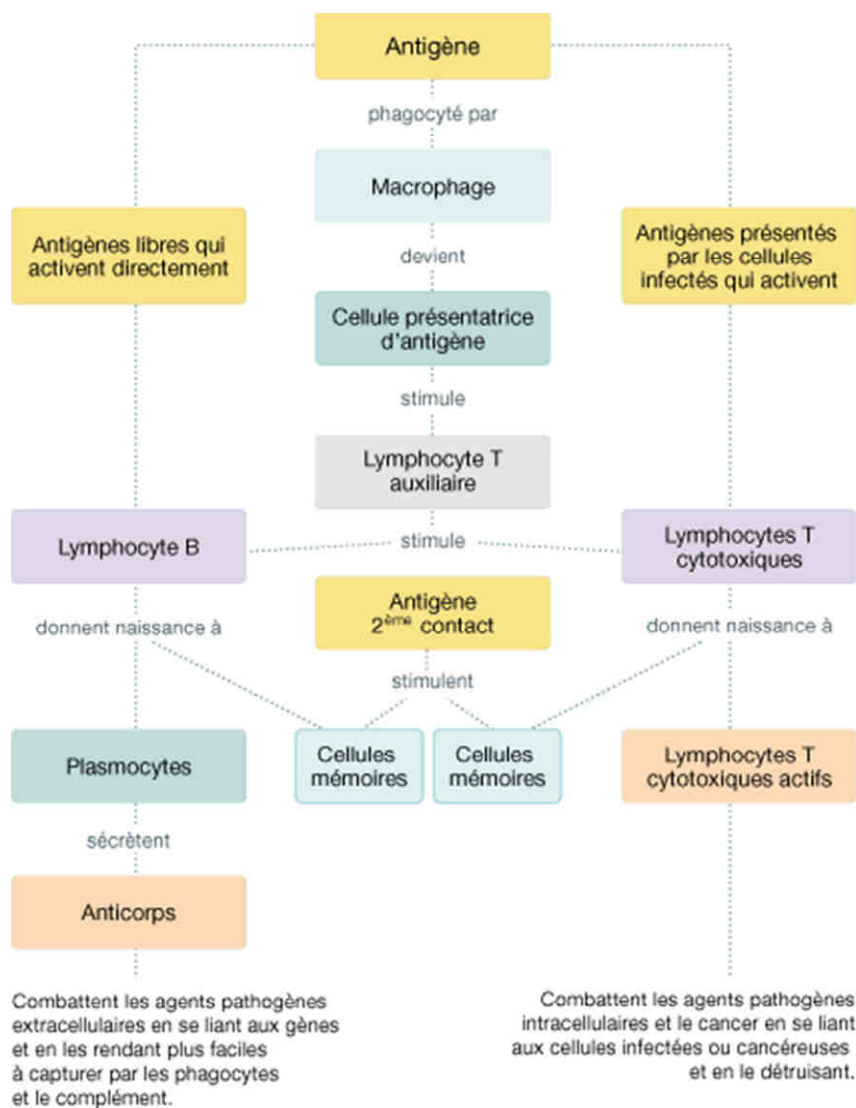


figure n°23: schéma simplifié de la réponse immunitaire. (www.linternaute.com)

Lorsque l'organisme entre en contact avec un antigène étranger, le système immunitaire réagit afin de l'éliminer. L'activation des différentes cellules B et T dépend des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et des cytokines sécrétées.

L'illustration ci-après montre que les β -glucanes fongiques stimulent la réaction immunitaire à son début en activant la sécrétion des cytokines par les cellules présentatrices d'antigènes (ici des macrophages).

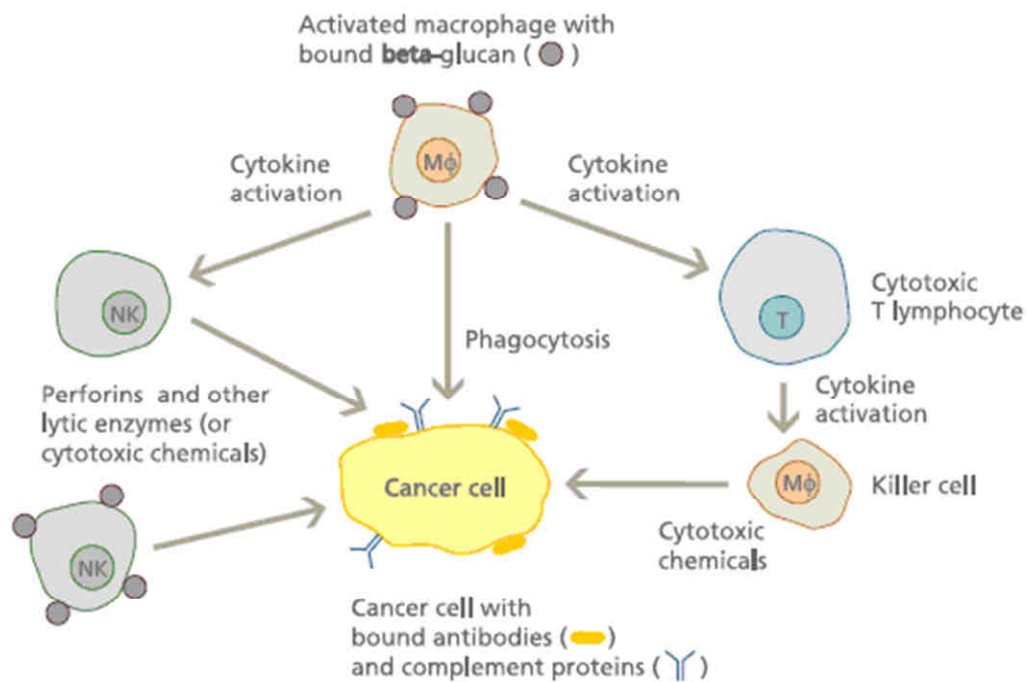


figure n°24: stimulation de la réponse immunitaire antitumorale par les β -glucanes. (www.putus.org)

Les cellules cancéreuses expriment un génome modifié et donc des antigènes modifiés. Cela les rend donc théoriquement sensible au système immunitaire. Il y a cependant une tolérance immunitaire vis à vis des antigènes peu modifiés. Cela entraîne une sélection clonale des lignées tumorales les moins immunogènes. L'immunostimulation induite par les traitements étudiés ici permet d'augmenter l'intensité de la réponse immunitaire et potentialise donc l'effet des lignées de lymphocytes spécifiques des cellules cancéreuses. (<http://medidacte.timone.univ-mrs.fr>)

Le tableau ci-après résume le rôle des principales cytokines impliquées dans l'immunité cellulaire et dont les taux sont impactés par les macromycètes étudiés.

tableau n°2: rôle de quelques cytokines (d'après Janeway et Travers 1997)

interleukine	rôle	sécrétion
IL1	Activation cellules T et des macrophages	CPA et cellules épithéliales
IL2	Prolifération lymphocytaire	lymphocytes
IL4	Activation cellules B et développement cellules T	lymphocytes
IL6	Croissance et différenciation des cellules B et T	CPA
IL8	Chimiotactisme des cellules T	CPA, lymphocytes
IL10	Inhibition de la production des cytokines	CPA, lymphocytes
IL12	Activation des cellules NK et différenciation des cellules T	CPA, lymphocytes
IL15	Prolifération lymphocytaire et différenciation des cellules NK	Lymphocytes et CPA
TNF α	Inflammation et mort cellulaire	CPA, lymphocytes, cellules NK
INF γ	Activation macrophages et cellules NK	Lymphocytes et cellules NK

Les macromycètes étudiés agissent sur les cellules cancéreuses par 2 principaux mécanismes distincts : une immunomodulation et une induction de l'apoptose.

II) effet immunomodulateur

L'effet immunomodulateur se manifeste principalement par une stimulation de la réponse immunitaire cellulaire (cellules NK et lymphocytes T cytotoxiques) par des sécrétions de cytokines par certaines cellules telles que les cellules dendritiques ou les monocytes.

II-1) augmentation de la sécrétion des cytokines

II-1-1) *Lentinula edodes*

L'extrait de *Lentinula edodes* administré à des souris entraîne une augmentation de la production des interleukines 6 et 12 ainsi que du TNF α par les macrophages et les cellules dendritiques de ces souris. (Driscoll *et al* 2009).

Cela semble dû à une stimulation de la production de ces cytokines comme le montre l'augmentation significative du taux d'ARNm du TNF α chez des souris traitées par l'extrait de *Lentinula edodes* par voie orale. (Kawano *et al* 2010).

Par ailleurs, cet extrait semble également actif sur les lymphocytes. Des rats traités à la dose de 100 μ g/ml ont montré une nette augmentation de la production des ARNm des IL12, IL8 et du TNF α dans les lymphocytes de la rate de ces poulets. (Lee *et al* 2010).

Par contre, l'extrait de *Lentinula edodes* ne modifie pas la sécrétion de l'IL1 par les macrophages. (Kawanishi *et al* 2010)

L'extrait de mycélium de *Lentinula edodes* favorise la sécrétion des cytokines impliquées dans la réponse immunitaire à médiation cellulaire par les macrophages et les lymphocytes.

II-1-2) *Grifola frondosa*

La fraction D du maitaké augmente la sécrétion de l'IL12 et de l'INF γ (impliqués dans la réaction immunitaire à médiation cellulaire) et diminue la sécrétion de l'IL4 et de l'IL1 (impliqué dans la réaction immunitaire à médiation humorale). (Kodama *et al* 2002, Inoue *et al* 2002).

Cette fraction D favorise également le relargage de TNF α et d'IL12 de façon dose dépendante par les macrophages. (Kodama *et al* 2002, Masuda *et al* 2008).

La fraction Z du maitaké agit également sur les taux de certaines cytokines. En présence de ce polysaccharide, les cellules dendritiques augmentent leur sécrétion d'IL12 et de TNF α mais ne modifie pas leur taux d'IL4. (Masuda *et al* 2010)

La fraction D du maitaké semble favoriser la réponse immunitaire à médiation cellulaire et inhiber celle à médiation humorale.

II-1-3) *Coriolus vesicolor*

Le polysaccharide K (PSK) augmente la sécrétion des IL15 et 12 par les monocytes. Cela entraîne une multiplication, activation et différenciation des cellules T et NK fortement impliquées dans la lutte contre les cellules tumorales. (Anquan *et al* 2005).

II-1-4) *Ganoderma lucidum*

La protéine LZ-8 isolée du mycélium de *Ganoderma lucidum* augmente la production des cytokines IL-12 et IL-10 par les cellules dendritiques. Le mécanisme faisant intervenir la kinase IKK et le facteur NF-kB est illustré par le schéma ci-dessous. Cette augmentation est dose et temps dépendante. (Lin *et al* 2009)

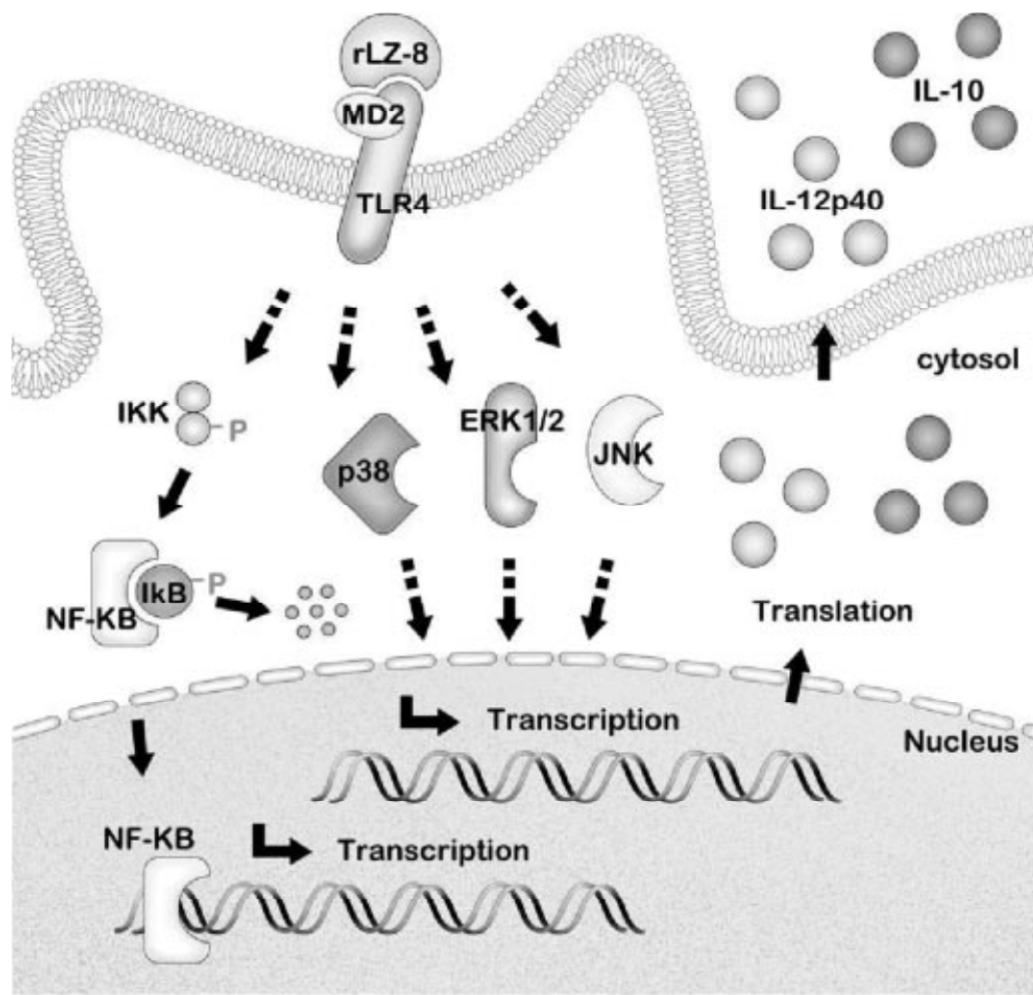


figure n°25: action de la protéine LZ-8 sur les cellules dendritiques (Lin *et al* 2009)

La protéine LZ-8 se fixe au récepteur TLR4. Cette fixation active le récepteur qui va alors déclencher une cascade de phosphorylations via la kinase IKK qui va se terminer par l'activation du facteur de transcription NF-kb. D'autre part le récepteur TLR4 active directement les facteurs de transcription p38, ERK1/2 et JNK. Ces différents facteurs

entraînent la transcription des gènes des cytokines IL-12 et IL-10 et leur relargage par la cellule dendritique.

II-1-5 *Hericium erinaceus*

Les extraits riches en bêta-glucanes (HWE et MWE) multiplient par 2 la sécrétion de TNF α , IL1 et IL6 des macrophages des souris atteintes par un cancer du colon (lignée cellulaire CT-26). (Kim *et al* 2011)

II-1-6 *Pleurotus citrinopileatus*

La protéine PCP-3A isolée du champignon permet une augmentation notable de l'ordre de 50% de la sécrétion de TNF- α , IL2 et INF- γ par les LT-CD4 et les monocytes in vitro. (Chen *et al* 2010)

II-1-7) *Cordyceps militaris*

Les polysaccharides présents dans l'extrait aqueux du *Cordyceps militaris* sont des ligands des récepteurs TLR4. Ils augmentent ainsi la sécrétion des cytokines IL-12, IL-1, IL-18, TNF α et INF- γ par les cellules présentatrices d'antigènes. (Kim *et al* 2010 et Kim *et al* 2008)

II-1-8) *Flammulina velutipes*

La protéine Fve isolée du champignon augmente la production de TNF α et d'INF- γ par les monocytes in vitro. (Ying *et al* 2009)

Les macromycètes impliqués dans la lutte contre les cellules cancéreuses stimulent le système immunitaire par leur action sur la production des cytokines par les macrophages, monocytes ou lymphocytes.

II-2) Stimulation spécifique de la réponse immunitaire cellulaire

La réponse immunitaire cellulaire est principalement composée des cellules NK et des lymphocytes T cytotoxiques. Le médiateur principal de cette réponse est le lymphocyte TH1 ou helper. C'est également cette réponse immunitaire qui est en première ligne pour la défense de l'organisme contre les cellules cancéreuses.

II-2-1) *Grifola frondosa*

Des tests menés chez des souris BALB/C dont la réponse immunitaire dominante naturelle est la réponse humorale ont montrés que l'injection intrapéritonéale de fraction D entraînait une augmentation significative des taux de cellules TH1 dans la lymphe et dans la rate des rongeurs, et que cela aboutissait à un effet antitumoral marqué chez ces souris. (Kodama *et al* 2002).

De plus, la fraction D du maitaké pris par voie orale à une dose quotidienne de 100mg augmente l'activité des cellules NK de 1.5 à 2.5 fois chez l'homme. Cet effet semble maintenu tant que dure le traitement. (essai réalisé sur 34 mois). (Kodama *et al* 2002).

La fraction D du maitaké semble de plus avoir un effet protecteur en prévention. L'administration du traitement 2 semaines avant l'implantation de la tumeur chez des souris permet une augmentation de l'activité des cellules NK et une régression plus rapide et plus complète (+31.8%) de la masse tumorale. (Masuda *et al* 2008).

La fraction Z du maitaké agit sur les cellules dendritiques. Elle favorise la présentation des antigènes aux lymphocytes T cytotoxiques et la différenciation des Th en Th1. Ceci est réalisé par une augmentation du niveau d'expression des marqueurs CD80, CD83 et CD86 et des molécules du CMH de classe II. (Masuda *et al* 2010)

L'extrait de *Grifola frondosa* favorise la différenciation des cellules Th naïves en Th1, stimule l'activité des cellules NK et ce de façon prolongé dans le temps et facilite l'activation des lymphocytes T cytotoxiques.

II-2-2) *Lentinula edodes*

L'extrait du mycélium de *Lentinula edodes* favorise la différenciation des cellules Th naïves en Th1. (Kawanishi *et al* 2010)

Ce même extrait permet également une up-régulation des taux de molécules du CMH2 et des marqueurs CD40, CD80 et CD86 chez les macrophages et les cellules dendritiques afin de permettre une activation des lymphocytes T. (Driscoll *et al* 2009)

Cela aboutit à une différenciation préférentielle en lymphocytes T cytotoxiques. Des souris traitées par l'extrait du shiitaké présentaient une augmentation significative de leur taux de CD8+ en même temps qu'une diminution de leur taux de CD4+. De plus, chez les souris nude (sans thymus) l'extrait ne présentait aucune activité sur la croissance tumorale. (Tanaka *et al* 2011).

L'extrait du shiitaké stimule nettement la réponse immunitaire cellulaire en favorisant la différenciation en Th1 et en facilitant l'activation des lymphocytes T cytotoxiques.

II-2-3) *Coriolus versicolor*

In vitro, le PSK en présence de monocytes potentialise l'activation des lymphocytes T et des cellules NK. (Anquan *et al* 2005).

In vivo, à la dose de 3g/jr par voie orale, le PSK induit une modification de la balance Th1-Th2 afin de favoriser la réponse immunitaire cellulaire. (Yoshino *et al* 2010).

Le PSK est également un agoniste sélectif du TLR2 (Toll Like Receptor). L'activation des cellules dendritiques et des lymphocytes T est dépendante de ce récepteur. (Lu *et al* 2011)

Le PSK facilite l'activation des lymphocytes T et des cellules NK en favorisant le développement des cellules Th1 et par son action sur le TLR2.

L'augmentation de certaines cytokines aboutissant à l'activation préférentielle des cellules Th1, et par voie de conséquence à la mobilisation des lymphocytes T et des cellules NK explique une partie de l'activité des extraits mycosiques sur les cellules cancéreuses.

II-2-4) *Ganoderma lucidum*

Le polysaccharide G et la protéine LZ-8 extraits du mycélium de *Ganoderma lucidum* activent et favorisent la maturation des cellules dendritiques. Ces cellules augmentent le taux de présentation des marqueurs CD80, CD86 et CD83 ainsi que les molécules du CMH de classe II. Ces modifications entraînent une différenciation privilégiée en Th1 et donc une réponse immunitaire cellulaire dominante. (Lin *et al* 2005 et 2009)

Un extrait de *Ganoderma lucidum* donné par voie orale chez des souris a augmenté l'activité des cellules NK et stimulé l'activité phagocytaire des macrophages de façon dose-dépendante. (Chang *et al* 2009)

II-2-5) *Agaricus blazei*

L'extrait lipidique composé d'ergostérol de *Agaricus blazei* administré par voie orale à la dose de 30 mg/kg à des souris en traitement d'un cancer du poumon (cellules LLC) permet d'obtenir une augmentation nette des taux de lymphocytes T CD4 et CD8 et des cellules NK. Ces taux peuvent même remonter au-dessus de la normal. (Kimura *et al* 2004)

II-2-6 *Hericiium erinaceus*

Les extraits HWE et MWE entraînent une multiplication par 2.5 du taux de cellules NK et permettent une restauration de la production de NO et de la capacité de phagocytose par les macrophages à 95-98% de la normal chez des souris traitées pour un cancer du colon CT-26. (Kim *et al* 2011)

II-2-7) *Pleurotus citrinopileatus*

L'extrait alcoolique du champignon donné par voie orale à la dose de 50 mg/kg/jr pendant douze jours aboutit à une augmentation du nombre de lymphocytes T CD4 et CD8 et de macrophages de façon importante chez des souris présentant un cancer du poumon (LLC). (Wang *et al* 2005)

II-2-8) *Cordyceps militaris*

L'extrait aqueux de *Cordyceps militaris* permet une augmentation de l'expression des molécules CD-40, CD-80, CD-86, CMH-I et CMH-II par les cellules dendritiques. Cela conduit à favoriser leur maturation et leur activation. Les cellules dendritiques étant au cœur du

fonctionnement du système immunitaire, cela entraîne une augmentation de l'activité de tout le système immunitaire. (Kim et *al* 2010)

II-2-9) Flammulina velutipes

In vitro, la protéine Fve isolée du champignon entraîne une forte augmentation de la prolifération des cellules T (Ying et *al* 2009) et de leur maturation par augmentation de l'expression des marqueurs du CMH de classe I et II et des corécepteurs CD80. (Chang et *al* 2010).

III) induction de l'apoptose

III-1) *Coriolus versicolor*

L'analyse de l'action du PSK sur une lignée cellulaire cancéreuse (HL-60) a montré une augmentation de l'expression de la caspase-3 et une diminution de l'expression des clAP-1 et cl-AP2. La caspase est une molécule inductrice de l'apoptose et les clAP-1 et 2 sont des facteurs de croissance.

Le PSK entraîne une inhibition de la prolifération cellulaire et une induction de l'apoptose sur cette lignée cellulaire. (Hirahara *et al* 2010).

III-2) *Grifola frondosa*

La fraction D du maitaké en concentration croissante appliquée sur des cellules de cancer du sein (MCF7) entraîne une diminution croissante de la viabilité cellulaire. Ceci s'explique par une augmentation de l'expression des gènes BAK-1 et du cytochrome c, qui sont deux molécules directement impliquées dans l'apoptose.

La fraction D du maitaké est un inducteur d'apoptose par l'activation de gènes proapoptosiques. (Soares *et al* 2011)

III-3) *Lentinula edodes*

L'extrait du mycélium à une concentration de 50 mg/L provoque une apoptose chez 50% des cellules de 2 lignées cancéreuses : MDA-MB-453 et MCF7 (lignées de cancer du sein). Cela semble dû à des modifications de l'expression de différentes molécules. Augmentation de l'expression de la protéine Bax et p21 (proapoptosiques) et diminution de l'activité des protéines cdk4 et de la cycline D1 (antiapoptosiques). Ces modifications entraînent l'arrêt du cycle cellulaire en phase S et la mort cellulaire. De plus, les cellules saines semblent moins sensibles à cette action.

L'extrait du mycélium du shiitaké induit une apoptose par blocage du cycle cellulaire chez les cellules cancéreuses. (Fang *et al* 2006)

III-4) *Ganoderma lucidum*

L'extrait du mycélium de *Ganoderma lucidum* montre de la capacité à induire l'apoptose chez une lignée de cancer ovarien épithélial. Cette activité est due à l'augmentation des taux de la protéine caspase3 et de la p53. Ces effets sont dose-dépendant. (Zhao *et al* 2011)

III-5) *Agaricus blazei*

Des souris traitées par une dose de 100 mg/kg/j par l'extrait lipidique de *Agaricus blazei* voient une multiplication par 6 du nombre de cellules cancéreuses en apoptose. (Kimura *et al* 2004) Cela semble dû à une stimulation de la protéine p38 MAPK et de la protéine Bax qui

sont des activateurs de l'apoptose. (Kobayashi et al 2005) Un mécanisme par l'activation des caspases 3 et 9 est également très probable. (Kobayashi et al 2005 et Ching-Han et al 2009).

III-6) *Hericium erinaceus*

Des cellules de leucémie humaine U937 sont traitées par les extraits HWE et MWE à la dose de 500 µg/ml. On observe alors une induction de l'apoptose expliquée par trois phénomènes. Un relargage important de cytochrome C mitochondrial dans le cytoplasme, une inhibition de l'expression des protéines anti-apoptosiques Bcl-2, Bcl-xL(S), XIAP et cIAPs et une augmentation importante de l'activité des caspases 9, 3 et 8. Les lésions mitochondriales associées à une augmentation de l'activité des caspases et à une diminution des protéines anti-apoptose explique la mort cellulaire observée. A noter que les protéines pro-apoptosiques que sont Bad, Bid et Bax sont inchangées et n'interviennent donc pas dans l'activité de mort cellulaire. (Kim et al 2011)

III-7) *Pleurotus citrinopileatus*

Des cellules cancéreuses humaines de leucémie U937 mises en contact avec 12.5 µg/ml de protéine PCP-3A se retrouvent stoppées en phase S du cycle cellulaire de façon temps-dépendante. Ceci entraîne la mort de ces cellules par apoptose. (Chen et al 2009)

III-8) Irofulven

Des cellules d'un modèle de cancer de la prostate (lignée LNCaP-Pro5) sont mises en contact avec une solution d'Irofulven à 10 µmol/L. Au bout de 8 heures, 50% des cellules sont entrées en apoptose. Cette mort cellulaire est due au relargage du cytochrome c dans le cytoplasme qui active la cascade des caspases, et à la protéine Bax dont le taux est multiplié par 12. Irofulven induit l'apoptose des cellules cancéreuses par une action combinée des deux voies dépendante et indépendante des caspases. (Huiyum et al 2004)

Cette apoptose est obtenue par des lésions de l'ADN au stade prémitotique et à un blocage des cellules en phase G1/S. (Woynarowski et al 2004)

III-9) *Cordyceps militaris*

L'extrait aqueux de *Cordyceps militaris* est mis en contact avec des cellules de cancer du sein MDA-MR-231. On a alors une induction de l'apoptose des cellules cancéreuses liée à plusieurs facteurs: une diminution du taux de la protéine Bcl-2 (antiapoptosique) associée à une augmentation du taux de protéine Bax (proapoptosique), une diminution de la protéine kinase Akt1 qui est un puissant inhibiteur de l'apoptose et une activation des caspases 3, 8 et 9. Ces différents effets sont dose-dépendants. (Jim et al 2008)

Par ailleurs, une solution de cordycépine entraîne l'activation de la cascade des caspases de façon dose-dépendante chez des cellules humaines de leucémie (Jeong et al 2011) et

l'extrait méthanolique de *Cordyceps militaris* provoque le blocage de 30% des cellules de cancer du côlon HT-29 en phase G2/M. (Mollah et al 2012)

III-10) *Flammulina velutipes*

L'extrait aqueux de *Flammulina velutipes* provoque une apoptose extrêmement rapide des cellules de cancer du sein MCF-7. Après 24h de contact, 72% des cellules sont entrées en apoptose. (Gu et Leonard 2006)

IV) autres mécanismes d'action connus

Pour certains macromycètes, d'autres mécanismes d'action ont été explorés.

IV-1) *Grifola frondosa*

Des chercheurs ont constatés une diminution de 50 à 80% de l'adhésion des cellules de mélanomes aux cellules endothéliales vasculaires du poumon chez des souris traités par la fraction D du maitaké. Ils ont alors constatés que le taux d'un facteur d'adhésion tissulaire, ICAM-1, était diminué de près de 60%.

La fraction D du maitaké possède un effet antimétastatique par inhibition du facteur d'adhésion ICAM-1. (Masuda *et al* 2008).

La fraction D du maitaké semble également limiter l'immunosuppression lors de traitements par chimiothérapie. En effet, la fraction D augmente la production de G-CSF (facteur de croissance) et mobilise les cellules souches myéloïdes par une down-régulation du CXCR4 (récepteur aux cytokines). (Ito *et al* 2009)

Cela donne une nouvelle possibilité de lutte contre l'immunosuppression chimio-induite.

IV-2) *Coriolus versicolor*

Le Krestin® est utilisé en traitement adjuvant de certaines chimiothérapies. Il en augmente l'efficacité. Cela semble dû à l'inhibition du facteur de transcription NF-kB qui est un facteur ubiquitaire qui joue un rôle fondamental dans la survie et la prolifération cellulaire, et dont les chimiothérapies augmentent l'activation, entraînant une résistance à l'effet du traitement.

Le PSK inhibe le facteur de transcription NF-kB, ce qui inhibe la survie et la prolifération cellulaire. (Kinoshita *et al* 2009).

IV-3) *Lentinula edodes*

L'extrait du mycélium du shiitaké entrainerait une diminution du taux de facteur de croissance plasmatique (TGF- β) dans les cellules cancéreuses. Ceci expliquerait le ralentissement de la croissance tumorale. (Tanaka *et al* 2011)

IV-4) *Ganoderma lucidum*

Le Ganodermanotriol, un triterpène purifié de *Ganoderma lucidum*, inhibe la prolifération du cancer du colon mais est sans effet sur la viabilité des cellules cancéreuses. Cela est dû à l'inhibition très spécifique de la β -caténine qui joue un rôle crucial dans la progression du cancer colorectal et du Cdk-4 (cycline impliquée dans la régulation du cycle cellulaire) sans modifier les taux de Cdk-2, p21 et cycline-E. Ainsi, le ganodermanotriol a seulement un rôle antiprolifératif. (Jedinak *et al* 2011).

La fraction polysaccharidique F3 de *Ganoderma lucidum* a été testée sur des cellules de leucémie humaine THP-1 à la dose de 30 µg/ml. On a alors observé différents effets: un changement morphologique et une augmentation de l'adhérence cellulaire, une augmentation de 40% de l'arrêt du cycle cellulaire en phase G0/G1, une expression des marqueurs CD11b, CD14 et CD68 (marqueurs de macrophages différenciés). Ces modifications sont dues à l'activation de la caspase et de la p53, et marquent l'induction de la différenciation des cellules cancéreuses. Cette différenciation implique la perte de leur immortalité. (Hsu *et al* 2009)

Les β-glucanes de *Ganoderma lucidum* favorisent la maturation des monocytes en cellules dendritiques. Cela facilite la reconnaissance des antigènes tumoraux (TSA Tumor Specific Antigen) par les cellules T helper (CD4) et donc l'activation des cellules T CD8 cytotoxiques. De plus, ces β-glucanes peuvent induire également la maturation des monocytes leucémiques en cellules dendritiques leucémiques. Ce phénomène mène à l'activation des cellules B et à la production d'anticorps anti-leucémiques. (Man-Yuen Sze et Chi-Fung Chan 2009)

IV-5) *Phellinus linteus*

Des doses croissantes d'extrait de *Phellinus linteus* (125-1000 µg/ml) entraîne une inhibition dose-dépendante de la prolifération des cellules de cancer du côlon SW480. Ce type de cellules est caractérisé par une surexpression de la molécule β-caténine, impliquée dans la transcription de nombreux gènes d'adhésion du cytosquelette. En cas de surexpression cette molécule joue le rôle d'un oncogène. Hors, le taux de β-caténine dans les cellules traitées par l'extrait de *Phellinus linteus* était très nettement diminué, de l'ordre de 40% par rapport au témoin. (Song *et al* 2011)

De plus, l'extrait de *Phellinus linteus* permet une inactivation dose-dépendante des enzymes MMP-9 et MMP-2 qui sont deux enzymes clés de la création de métastases. On a ainsi une inhibition dose-dépendante de la mobilité et de l'invasion des cellules cancéreuses comme le montre le tableau n°1. (Song *et al* 2011)

tableau n°3: inhibition de l'invasion et de la mobilité cellulaire en fonction de la dose de l'extrait de *Phellinus linteus*.

	125 µg/ml	250 µg/ml	500 µg/ml
invasion	28.6%	53.5%	80.2%
mobilité	40.7%	54.4%	78.5%

L'extrait de *Phellinus linteus* présente également un effet cytotoxique sur les HUVEC (Human Umbilical Vein Endothelial Cells) qui sont responsables de la néovascularisation. Cette cytotoxicité se traduit par une modification de la morphologie cellulaire et l'absence de création du réseau dit en "rayon de miel" (honeycomb). (figure n°26). Cette action dose-

dépendante permet une inhibition de l'angiogenèse nécessaire à la croissance tumorale. (Song *et al* 2011)

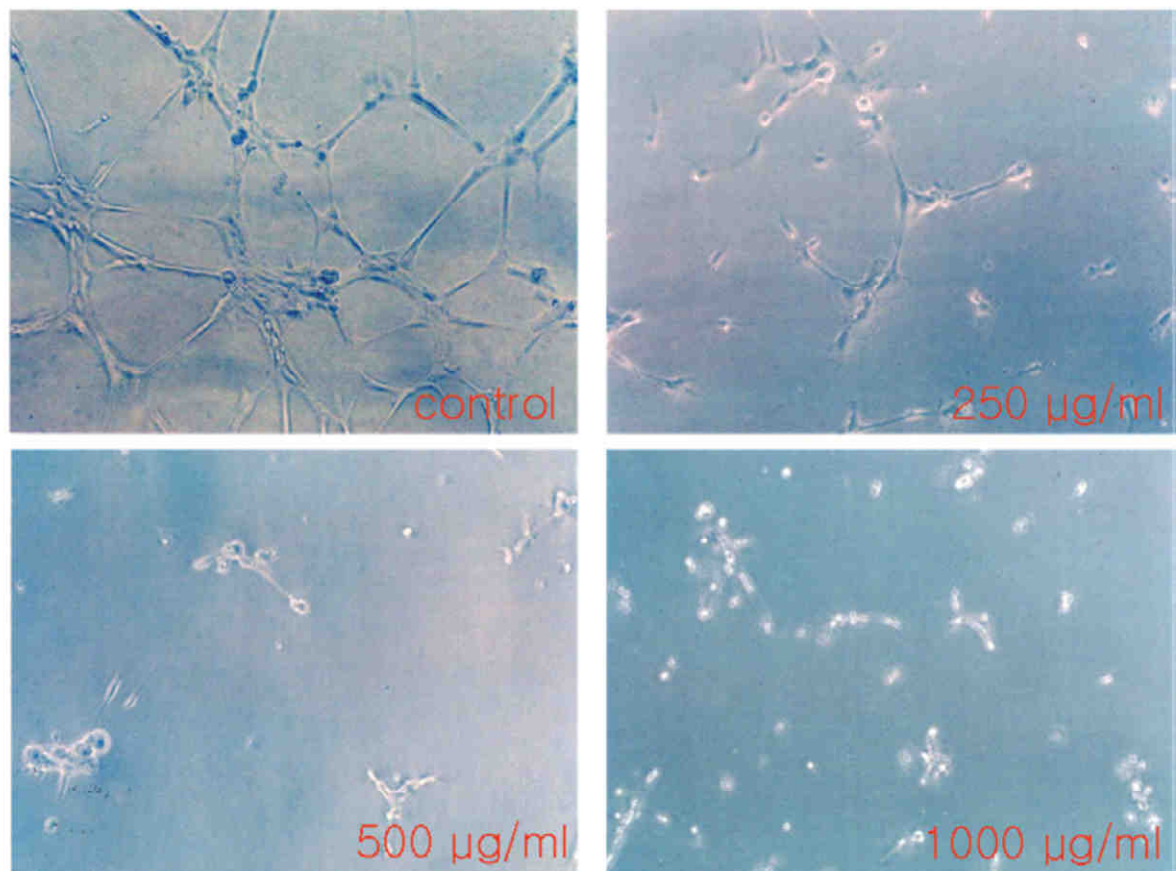


figure n°26: destruction du réseau par l'extrait de *Phellinus linteus* (Song *et al* 2011)

IV-6) *Schizophyllum commune*

L'extrait de *Schizophyllum commune* à la dose de 50 µg/j en intrapéritonéale diminue de façon significative la croissance tumorale du sarcome 180 chez la souris. Lors de l'ajout d'anticorps anti-dectin-1, cet effet antitumoral est très fortement diminué. Les dectin-1 sont des récepteurs cellulaires pour les 1,3-β-glucanes que l'on retrouve sur les phagocytes et les cellules présentatrices d'antigènes. Ces récepteurs sont les médiateurs de l'internalisation et de l'activité biologique des β-glucanes. (Ikeda *et al* 2007)

IV-7) *Agaricus blazei*

Différents travaux ont mis en évidence l'action du champignon *Agaricus blazei* en tant qu'inhibiteur de l'angiogenèse. Des tests in vitro ont montré une diminution de 79% de la néovascularisation des cellules LLC à la dose de 800 µg/ml d'extrait lipidique. Ce même extrait entraîne une diminution du taux de facteur de Willebrand (dont l'augmentation est corrélée à l'angiogenèse) chez les souris traitées par 100 mg/kg/j. (Kimura *et al* 2004). Par ailleurs, un traitement par un autre extrait, aqueux cette fois, a montré une diminution

dose-dépendante des taux d'ARNm de VEGF (facteur de croissance) chez des souris atteintes par le sarcome 180. (Niu et *al* 2009)

IV-8) *Hericium erinaceus*

L'administration de HWE et de MWE à des souris traitées pour une tumeur du colon CT-26 a entraîné une diminution des ARNm de COX2 (cyclooxygénase 2) et LOX5 (lipoxygénase 5). Cette diminution entraîne une down-régulation de l'expression de VEGF dont les taux d'ARNm étaient très nettement diminués. Ceci a aboutit à une diminution de 56 à 60% du nombre de vaisseaux sanguins dans la tumeur. On a donc une action antiangiogénique. (Kim et *al* 2011)

IV-9) *Cordyceps militaris*

L'extrait aqueux de *Cordyceps militaris* inhibe la prolifération des cellules HUVEC (responsable de la néo-angiogenèse) de façon dose-dépendante. Cela est dû à une diminution importante de l'expression des facteurs de croissance bFGF et VEGF dans ces cellules. (Yoo et *al* 2004 et Ji et *al* 2011).

IV-10) *Flammulina velutipes*

La protéine Fve donnée par voie orale à des souris à la dose de 10 mg/kg provoque une inhibition de l'angiogenèse des cellules BNL (modèle de cancer du foie). (Chang et *al* 2010) Par ailleurs, la protéine Fve stimule également la réponse immunitaire humorale. Ainsi des souris traitées par cette protéine ont vu leur taux d'IgG anti-HPV16 multiplié par 33. (Ying et *al* 2009)

LES ETUDES REALISEES

Les tests d'efficacité se déroulent habituellement en 3 étapes : test in vitro, puis test chez l'animal et enfin test chez l'homme.

I) les tests in vitro

I-1) *Grifola frondosa*

La fraction D du maitaké a été testée en association avec le TNF α dans différents cancers. Les concentrations habituelles d'efficacité de ce produit sont d'environ 50000 UI/ml. La fraction D quand à elle a une action pour une concentration commençant à 700 μ g/ml. Sur des cellules de cancer de la prostate (lignée PC-3) une association TNF α à 10000 UI/ml + FD à 250 μ g/ml a permis d'obtenir une réduction de 65% de la masse tumorale. (Pyo *et al* 2008). De la même façon, l'association du TNF α à 10000 UI/ml et du PDF à 200 μ g/ml entraîne 75% de réduction de la masse des cellules de cancer de la vessie (lignée T24). (Louie *et al* 2010).

On a ici une synergie forte entre le TNF α et la fraction D qui employés tous deux à des doses inférieures aux doses efficaces permettent d'obtenir des résultats identiques ou supérieurs à un seul utilisé à la dose maximum.

Des concentrations croissantes fraction D appliquées sur des cellules de cancer du sein (lignée MCF7) entraînent une diminution croissante de la viabilité cellulaire. (Soares *et al* 2011)

I-2) *Lentinula edodes*

La fraction éthylacétate extraite du mycélium du shiitaké à 50 mg/L provoque la mort de 50% des cellules des cancers du sein (lignées MCF7 et MDA-MB-453) tout en préservant la viabilité des cellules saines. L'action cytotoxique semble ainsi spécifique des cellules cancéreuses. (Fang *et al* 2006)

I-3) *Coriolus versicolor*

Le PSK est testé sur différentes lignées cancéreuses à une concentration de 50 μ g/ml et de 100 μ g/ml. Les résultats sont résumés dans le tableau n°4 en % d'inhibition de croissance cellulaire.

tableau n°4: action du PSK sur différentes lignées cancéreuses (d'après Jimenez-Medina *et al* 2008)

PSK	Mélanome B16	Fibrosarcome B9	Mélanome Ando2	Cancer gastrique AGS	Cancer poumon A-549	Adénocarcinome cervical Hela	Leucémie de Jurkat
100 μ g/ml	62	22	67	84	80	46	41
50 μ g/ml	65	26	54	71	56	57	47

Selon le type cellulaire traité, l'efficacité peut être modeste (20% sur le fibrosarcome) ou très importante (80% sur les cancers gastrique et du poumon). L'utilisation du PSK peut donc être très intéressante si le tissu à traiter est répondeur au traitement. (Jimenez-Medina *et al* 2008)

Le Krestin® favorise l'activité des anticancéreux. On teste l'association du Krestin® avec le docétaxel (agent cytotoxique intercalant de l'ADN) sur différentes lignées de cancer de l'estomac. On note une augmentation notable de l'efficacité du docétaxel sur les lignées NUGC3 et TMK1 mais une absence de résultats sur les lignées MKN28, MKN45, KATO3 et AZ521. L'efficacité du Krestin® semble dépendante du type de cellules cancéreuses en cause. (Kinoshita *et al* 2009)

I-4) *Ganoderma lucidum*

Un extrait de *Ganoderma lucidum* testé sur des cellules de cancer ovarien épithélial a montré qu'il augmentait de façon notable la sensibilité des cellules cancéreuses au cisplatine de manière dose-dépendante. (Zhao *et al* 2011)

La fraction polysaccharidique F3 de *Ganoderma lucidum* possède une activité cytotoxique notable sur les cellules THP-1 de leucémie humaine pour une dose de 30 µg/ml. (Hsu *et al* 2009)

I-5) *Hericium erinaceus*

Des cellules de leucémies U937 mises en contact avec les extraits HWE et MWE ont montrées une efficacité dose-dépendante de ces extraits. Le pic d'efficacité est atteint à la dose de 500 µg/ml avec un résultat de 70% de mort cellulaire. (Kim *et al* 2011)

I-6) *Pleurotus citrinopileatus*

La protéine PCP-3A du champignon inhibe la prolifération des cellules de leucémie humaine U937 de façon temps-dépendante et aboutit à une mort cellulaire de l'ordre de 40%. (Chen *et al* 2009). (Chen *et al* 2010).

I-7) Irofulven

L'Irofulven a été testé sur de nombreuses lignées cellulaires et son efficacité a été comparée à celle du cisplatine et de l'ET-743 (2 autres agents alkylants). Il en ressort que l'Irofulven est spécialement actif sur les cellules cancéreuses d'origine épithéliale comme le cancer du colon, le cancer du poumon non a petites cellules, les cellules malignes de gliome, le carcinome de l'ovaire. D'autre part, l'Irofulven est actif sur certaines lignées résistantes au cisplatine et à l'ET-743. C'est le cas des carcinomes laryngés Hep-2, des cellules de cancer de côlon SW480 ou du cancer de l'ovaire OvCar5. Par contre l'Irofulven est inactif sur les leucémies, ce qui est inhabituel pour un agent alkylant. (Poindessous *et al* 2003).

Une solution d'Irofulven à 2.5 μ M bloque 80% des cellules HeLa (cancer du col de l'utérus) en phase G1/S et aboutit à leur destruction. (Woynarowski et al 2004)

L'Irofulven est également testé sur des cellules surexprimant des protéines de la famille des MRP (Multi Résistante Protéine) entraînant une résistance à la Vincristine (1400 fois plus résistantes) et à l'ET-743 (résistance multipliée par 30) et sur des cellules de cancer de l'ovaire résistantes au cisplatine (A2780/CP76). On constate que l'Irofulven reste efficace sur ces cellules et que leur sensibilité n'a quasiment pas diminuée. (Poindessous et al 2003)

Par ailleurs, les cellules de fibroblastes humains SV40 déficientes en protéines XP (protéines de réparation de l'ADN dont l'expression est fréquemment diminuée dans les tumeurs solides) sont 20 à 30 fois plus sensibles à Irofulven. Cela est particulièrement vrai avec un taux diminué de protéine XP-G. L'expression de la protéine XP-G dans les tumeurs pourrait ainsi être utilisée comme marqueur prédictif de la sensibilité à Irofulven. (Koeppel et al 2004)

I-8) *Cordyceps militaris*

L'extrait aqueux de *Cordyceps militaris* à la dose de 100 μ g/ml diminue la viabilité cellulaire d'environ 70% des cellules de cancer du sein MDA-MR-231 (Jin et al 2008) et des cellules de mélanome HT1080 (Yoo et al 2004). Par ailleurs, l'association du cisplatine avec l'extrait aqueux de *Cordyceps militaris* augmente de manière significative l'efficacité du cisplatine sur les cellules de cancer du poumon non à petites cellules H157NSCLC. (Ji et al 2011)

L'extrait méthanolique inhibe la prolifération de 46.5% des cellules de cancer du côlon HT-29. (Mollah et al 2012)

I-9) *Flammulina velutipes*

L'extrait aqueux de *Flammulina velutipes* est testé sur différentes lignées de cancer du sein. Les lignées BT-20 et MDA-MB-23 sont non œstrogènes dépendantes et sont très sensibles à l'action de l'extrait: l'IC 50 est obtenu pour une concentration de 30 μ g/ml pour BT-20 et de 75 μ g/ml pour MDA-MB-23. La lignée MCF-7, œstrogène dépendante, est moins sensible avec un IC 50 de 150 μ g/ml. De plus, l'extrait de *Flammulina velutipes* possède un intéressant pouvoir anti-invasif. En effet, il empêche la formation de nouvelles colonies tumorales d'environ 100%. (Gue et Leonard 2006)

II) les tests chez l'animal

II-1) *Coriolus versicolor*

Le PSK a été testé en association avec un mélange Tégafur®-Uracil (UFT) et Leucovorine (LV) sur 3 types de cancers: le sarcome Meth A, le carcinome du poumon de Lewis (LLC) et le carcinome du colon 26 (C26). Dans le sarcome, l'association s'est montrée efficace pour une dose de 5 mg/kg de Krestin® (diminution de 85% du volume tumorale) et encore plus pour une concentration de 10 mg/kg (diminution de 90%). De plus cette association était nettement plus efficace que l'UFT-VL utilisé seul (60% de diminution). Par contre, dans les deux autres types de cancer, le Krestin n'a montré aucun effet pour des doses allant jusqu'à 100 mg/kg en association à l'UFT-VL par rapport à l'UFT-VL seul. L'efficacité du Krestin® dépend donc du type de cancer traité, mais peut être également de l'anticancéreux qui y est associé. (Ryoji et Mitsuru 2007).

II-2) *Grifola frondosa*

La fraction D du maitaké est normalement active par voie orale. Des souris traitées par la fraction D par voie orale voient une inhibition de la croissance de 88% du sarcome 180, de 64% du carcinome du sein MM-46, de 75% du cancer de la peau lignée IMC et de 27% du mélanome B-16. Cette étude confirme l'activité de la fraction-D du maitaké par voie orale. (Nanba 1993).

Des souris chez lesquelles des cellules cancéreuses MM-46 ont été implantées sont traitées par la fraction-D à la dose de 5mg/kg/j en intrapéritonéale pendant 19 jours. Ce traitement permet une inhibition de 82% de la croissance tumorale. (Kodama *et al* 2002)

Le maitaké est également connu pour être utile en prévention. Le NDBA (N-nitrosodi-n-butylamine) un puissant cancérigène est donné à des souris avec la nourriture. On observe une diminution de 90% des tumeurs du foie chez les souris traitées conjointement par le PDF. (Nanba 1995)

Un carcinogène (le 3-MCA ou 3-méthylcholanthrene) est donné avec la nourriture à des souris. Chez les souris supplémentées par du PDF par voie orale également on note une diminution de 60% de l'incidence de cancers. (Nanba 1997)

Un prétraitement par la fraction-D à la dose de 8mg/kg/j en intrapéritonéale pendant 16 jours avant implantation d'une tumeur colon-26 a entraîné une inhibition de 31.8% de la croissance tumorale. (Masuda *et al* 2008)

La fraction-D du maitaké semble avoir un effet préventif important sur la carcinogénèse.

Le maitaké aurait également un rôle pour limiter les effets secondaires des chimiothérapies, principalement la myélotoxicité. Chez des souris traitées par du cisplatine, la fraction-D permet une diminution de la perte des cellules immunocompétentes, principalement les

macrophages, les cellules dendritiques et les NK. Cela semble lié à une augmentation des taux de facteur de croissance GM-CSF, G-CSF et M-CSF. De plus, la néphrotoxicité du cisplatine était nettement diminuée comme le prouvait les taux de créatinine faibles et le peu de nécrose des tubules rénaux. (Masuda *et al* 2009)

Chez des souris saines traitées par du paclitaxel, la fraction-D a permis une diminution du nombre de lymphocytes beaucoup moins rapide et un retour à la normal du nombre des granulocytes et monocytes beaucoup plus rapides. Les résultats obtenus avec le maitaké sont comparables à ceux obtenus avec un facteur de croissance comme le G-CSF. (Lin *et al* 2010)

La fraction-D du maitaké protégerait des effets secondaires des chimiothérapies que se soit l'immunosuppression ou l'atteinte rénale.

II-3) *Lentinula edodes*

Des souris à qui l'on a inoculé des cellules tumorales de lymphome RMA-MUC1 sont traitées par un anticorps monoclonal anti-MUC1 ou par l'association anticorps + extrait de shiitaké. Dans le groupe traité par l'association, on observe une diminution notable de la taille tumorale et une augmentation de 30% de la survie par rapport au groupe anticorps seul. (Driscoll *et al* 2009)

L'extrait du mycélium donné par voie orale chez des souris inoculées par le mélanome B-16 entraîne une inhibition de la croissance tumorale d'environ 50%. (Tanaka *et al* 2011).

II-4) *Ganoderma lucidum*

Des souris chez qui l'on a implanté des cellules de leucémie WEHI-3 sont traitées par un extrait de *Ganoderma lucidum* en oral. A la dose de 3 mg/kg/j, la survie est multipliée par 2 et à la dose de 6 mg/kg/j la survie a été multipliée par 3. (Chang *et al* 2009)

II-5) *Phellinus linteus*

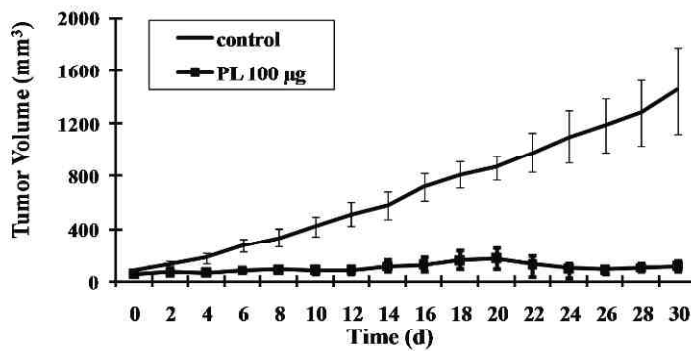
L'injection intra-tumorale de l'extrait de *Phellinus linteus* à la dose de 100µg/µL pendant 2 semaines chez des souris inoculées par des cellules cancéreuses SW480 (cellules d'adénocarcinome du côlon) conduit à une inhibition très importante de la croissance tumorale: 92% d'inhibition à 4 semaines (figure n°27-A).

Le même traitement administré par voie intraveineuse à des concentrations différentes fait apparaître une différence d'efficacité de la voie intraveineuse: 52% d'inhibition à 4 semaines pour 100µg/100µL (figure n°27-B). La voie intraveineuse est donc moins efficace et cela peut être dû à une concentration moins élevée au niveau de la tumeur ou un temps de contact plus faible.

Cependant, l'extrait de *Phellinus linteus* par voie IV entraîne plus de 50% d'inhibition de croissance tumorale, ce qui reste intéressant. (Song *et al* 2011)

A

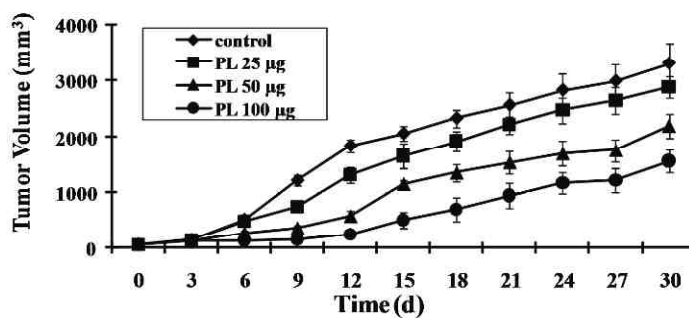
PL intratumoral injection



Control PL
After 4 weeks

B

PL intravenous injection



Control 25 50 100
PL (µg)
After 4 weeks

figure n°27 : action de *Phellinus linteus* sur les cellules SW480 (Song *et al* 2011)

II-6) *Agaricus blazei*

Des souris sont traitées par différentes doses d'un extrait lipidique d'*Agaricus blazei* obtenu par une extraction par le chloroforme-méthanol. L'ergostérol ainsi obtenu est administré par voie orale pendant 30 jours pour traiter le LLC (Lewis Lung Carcinoma). Pour une dose de 100 mg/kg/j, on obtient un retour à la normal du nombre d'hématies, du taux d'hémoglobine et une diminution du taux de facteur de Willebrand (divisé par 10) lié à la diminution de la néovascularisation ainsi qu'une augmentation très importante du nombre de cellules cancéreuses en apoptose (multiplié par 6). (Kimura *et al* 2004)

A des doses plus fortes, on observe des effets importants sur la croissance tumorale et sur le nombre de métastases.

tableau n°5: effets de l'ergostérol d'*Agaricus blazei* sur la croissance tumorale (d'après Kimura *et al* 2004)

	300 mg/kg/jr	900 mg/kg/jr
Diminution de la taille tumorale	68%	75%
Diminution du nombre de métastases	62%	70%

Un autre extrait de *Agaricus blazei* comprenant cette fois les β -glucanes de ce champignon a été testé sur différents types de cancer en supplémentation orale chez des souris. Il semble efficace pour réduire la taille tumorale et diminuer la formation de métastases lors des tests avec les cancers LLC (poumon), HRA (ovaire) et de la prostate hormonaux-dépendants ou non (Kobayashi et al 2005 et Ching-Han et al 2009). Il entraîne également une inhibition de la croissance tumorale du sarcome 180. (Niu et al 2009 et Onho et al 2001).

II-7) *Hericium erinaceus*

L'administration par voie intrapéritonéale des extraits HWE et MWE à des souris pendant deux semaines a permis une diminution de la taille de la tumeur du colon CT-26 de 40% en moyenne. (Kim et al 2011)

II-8) *Pleurotus citrinopileatus*

L'extrait alcoolique du champignon administré par voie orale pendant 12 jours permet un ralentissement notable de l'évolution des lésions pulmonaires chez des souris atteintes par le LLC (cancer du poumon). (Wang et al 2005).

La lectine purifiée extraite du champignon administrée à des souris par voie intrapéritonéale pendant 20 jours à la dose de 5 mg/kg/j permet d'obtenir 80% d'inhibition de la croissance du sarcome 180. (Li et al 2008)

II-9) Irofulven

L'Irofulven a été testé dans un modèle de cancer de l'ovaire (MA148) chez la souris. Il a été testé seul à différents dosages et en association avec deux agents antiangiogénique : Anginex et le 0118. On a constaté une efficacité de l'Irofulven seul à la dose de 4.5mg/kg/j en IP mais cela au prix d'une toxicité importante. Par contre la dose de 1.5mg/kg/j d'Irofulven seul ne semble avoir aucun effet bénéfique. Cependant lors de l'association de l'Irofulven à la dose de 1.5mg/kg/j avec Anginex et surtout le 0118 on note une augmentation notable de l'efficacité antitumorale. Il y a donc une action synergique des deux agents supérieure à la simple addition de leurs effets. (Dings et al 2008)

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-après.

tableau n°6: effets de l'Irofulven sur le modèle de cancer de l'ovaire MA148. (Dings et *al* 2008)

Irofulven	Nombres traitées	Réponse complète		Réponse partielle		Etat stable	
	(n)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
contrôle	8	0	0	0	0	0	0
1.5 mg/kg	8	0	0	0	0	1	12.5
3 mg/kg	8	1	12.5	2	25	1	12.5
4.5 mg/kg	8	5	62.5	3	37.5	0	0
Irofulven+Anginex	Nombres traitées	Réponse complète		Réponse partielle		Etat stable	
	(n)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
contrôle	18	0	0	0	0	1	5.6
Irofulven 1.5mg	18	0	0	2	11.1	3	16.7
Anginex 10mg	10	2	20	0	0	0	0
Iro+Ax	10	2	20	3	30	1	10
Irofulven+0118	Nombres traitées	Réponse complète		Réponse partielle		Etat stable	
	(n)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
contrôle	25	0	0	0	0	2	8
Irofulven 1.5mg	18	0	0	2	11.1	3	16.7
0118 10mg	13	3	23.1	1	7.7	4	30.8
Iro+0118	6	6	100	0	0	0	0

Au cours de ces tests, il a été montré des effets secondaires de l'Irofulven. Il a notamment été observé une myélosuppression, une neutropénie et une thrombocytopénie, effets classiques pour un agent alkylant.

II-10) *Cordyceps militaris*

Des souris inoculées par des cellules de mélanome B-16 ou de carcinome pulmonaire LLC sont traitées par l'extrait aqueux de *Cordyceps militaris* donné pendant 26 jours à la dose de 100 mg/kg/j. Ce traitement a permis une diminution de la taille de la tumeur LLC de 80% et de la tumeur B16 de 53%. De plus, les souris traitées ont vu une diminution de 50% de la formation de métastases hépatiques. (Nakamura et *al* 1999)

Par ailleurs, l'extrait aqueux de *Cordyceps militaris* donné par voie orale à la dose de 50 mg/kg/j à des souris traitées par du Taxol a permis de diminué très nettement le risque de leucopénie induite par la chimiothérapie. La supplémentation par *Cordyceps militaris* a multiplié par 2 les taux de leucocytes en favorisant la survie et la multiplication des cellules souches hématopoïétiques. (Liu et *al* 2008)

II-11) *Flammulina velutipes*

Des souris inoculées par des cellules BNL (modèle de cancer du foie) sont traitées par la protéine Fve par voie orale à la dose de 10 mg/kg. On observe alors une importante inhibition de la croissance tumorale alliée à une inhibition de l'angiogenèse. (Chang et *al* 2010). De la même façon, des souris traitées par la protéine Fve pour un cancer de l'ovaire ont vu une augmentation importante de leur durée de survie. (Ying et *al* 2009)

III les tests chez l'homme

III-1) *Lentinula edodes*

L'administration chez des volontaires sains d'une dose orale de 9 grammes (dose usuelle = 6 g/j) par jour pendant 14 jours n'a provoqué que peu d'effets secondaires de types nausées, vomissements, maux de tête, crampes et diarrhées. Dans tous les cas ceux-ci ont été transitoires et bénins. De plus, les paramètres sanguins (NFS, ionogramme, TSH, ALAT, ASAT), cliniques (pression artérielle, fréquence cardiaque, poids) et l'électrocardiogramme sont restés inchangés. L'extrait de shiitaké semble dépourvu de toxicité à court terme. (Spiering *et al* 2007).

8 patients atteints d'un cancer gastrique inopérable ont été traités par une association cisplatine 15 mg/m² et Lentinan® 80 mg/m² par voie orale. Il y a eu une réponse moyenne de 63% au traitement dont une réponse totale. Seulement 1 patient a développé une leucocytopenie et la chimiothérapie a pu être continuée à long terme. L'association du Lentinan® en plus de la chimiothérapie classique permet une meilleure tolérance hématologique et augmente légèrement l'efficacité du traitement. (Hori *et al* 2011)

III-2) *Coriolus versicolor*

Chez des patients atteints d'un cancer colorectal, a été comparé les traitements UFT seul et UFT+Krestin®. Les résultats sont comparables en terme d'efficacité du traitement et en terme de survie à 5 ans mais l'association au PSK entraine une diminution de 43.6% du risque de récurrence. (Ohwada and Morishita 2004)

Dans une méta-analyse de 2006, les auteurs concluent à l'efficacité du PSK en terme d'augmentation de la durée de vie chez des patients atteints de cancer colorectal traités par chimiothérapie associé au PSK, et ce après résection chirurgicale de la tumeur. (Sakamoto *et al* 2006)

Chez 30 patients atteint d'un adénocarcinome du rectum subissant un traitement par irradiation préopératoire, la prise de PSK en oral à la dose de 3g/j a permis la préservation de la fonction immunitaire (taux de NK et lymphocytes TCD8 nettement augmentés). (Sadahiro *et al* 2010)

III-3) *Grifola frondosa*

Associée à une chimiothérapie classique, la fraction-D du maitaké par voie orale chez des patients cancéreux permet d'obtenir une réduction moyenne de 80% des tumeurs du sein, du poumon et du foie. Par contre, l'efficacité du maitaké est bien moindre sur les cancers osseux, de l'estomac ou les leucémies (40% de moyenne). (Mayell M. 2001)

La fraction-D du maitaké semble très bien tolérée. Chez 34 patients atteints d'un cancer du sein post-ménopausique, la prise quotidienne de maitaké n'a provoqué que très peu d'effets secondaires: 1 cas de nausées et 1 cas de rash cutané accompagné de prurit. Ces deux effets ayant cédés à la poursuite du traitement. (Deng *et al* 2009)

III-4) Schizophyllum commune

Une étude menée sur 292 patientes a comparée l'efficacité d'un traitement par radiothérapie+extrait de Schizophyllum commune (SPG) à la radiothérapie seule dans les cancers du col de l'utérus. La dose de SPG administrée par voie intramusculaire était de 40 mg la première fois puis de 20 mg les fois suivantes, concomitamment à la séance de radiothérapie. Chez les patientes présentant des lésions de stade II, on a observé une réponse complète dans 91% des cas traités par l'association contre 79% des cas traités par radiothérapie seule. Chez les patientes présentant des lésions de stade III, la réponse complète était obtenue chez 77.9% des cas traités par l'association contre 61% des cas traités par la radiothérapie seule. L'ajout d'un extrait de Schizophyllum commune à la radiothérapie augmente fortement son efficacité dans le traitement des cancers du col de l'utérus. (Noda *et al* 1992)

De plus, les effets secondaires de la radiothérapie, notamment la lymphopénie ont été moins marqués et plus rapidement corrigés chez les patientes traitées par le SPG. Quelques effets secondaires bénins (11 cas), à types de gastralgies et troubles digestifs ont pu être imputés au SPG mais il reste très bien toléré dans la majorité des cas. (Noda *et al* 1992)

III-5) Irofulven

L'Irofulven a été testé chez 55 patientes en récurrence de cancer de l'ovaire à la dose de 0.45 mg/kg en injection intraveineuse les jours 1 et 8 du cycle de 21 jours. Les patientes ont subies en moyenne 3 cycles de traitement. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-après.

tableau n°7: effets de l'Irofulven (0.45mg/kg) sur le cancer de l'ovaire. (d'après Schilder *et al* 2010)

réponse	amélioration	état stable	détérioration	inévaluable
Nombre de patientes	7	30	12	6
% de patientes	12.7	54.6	21.8	10.9

D'autre part, les effets secondaires ont été recensés. On retrouve notamment des effets secondaires hématologiques dont 2 thrombocytopénies et 6 neutropénies sévères, gastro-intestinaux dont 1 anorexie sévère, métaboliques dont 1 hypomagnésie sévère, oculaires et neurologiques. (Schilder *et al* 2010)

L'utilisation d'Irofulven expose les patients à des effets secondaires, notamment visuels. Au cours des études cliniques, on a montré que les effets secondaires visuels apparaissaient environ 15 jours après la première perfusion et comportaient notamment des points clignotants (12%), une vision floue (9%), une photosensibilité (8%) pour les effets les plus fréquents. Plus rarement, il y a un trouble de la vision des couleurs ou une baisse de l'acuité visuelle. Ces effets régressent à l'arrêt du traitement avec un retour à la normal dans 61% des cas. Il y a une corrélation entre l'importance de l'atteinte et la régression des symptômes: plus l'atteinte est importante, moins la régression est complète. Pour les doses supérieures à 0.5 mg/kg (dose usuelle de 0.5 mg/kg) il y a un risque d'atteinte rétinienne grave et peu réversible. Cet effet apparaît au bout de 28 jours. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre la cumulation des doses et la sévérité de l'atteinte. (Raymond *et al* 2004)

Au final, l'efficacité limitée et les effets secondaires importants font que Irofulven n'a pas sa place en tant qu'agent anticancéreux utilisé seul. (Schilder *et al* 2010)

Une étude pharmacocinétique de l'Irofulven donné à des patients cancéreux a mis en évidence une métabolisation très rapide du produit suivi d'une élimination également rapide. L'Irofulven est transformé intégralement et rapidement en 12 métabolites (cf. figure ci-après) qui sont éliminés par majoritairement par voie urinaire (71% de la dose initiale) et un peu par les fèces (3% de la dose initiale). Cette élimination est rapide car en 24H, 88% de la dose initiale est éliminé. La métabolisation est intégrale, aucune forme inchangée de Irofulven n'étant retrouvée dans les urines. (Paci *et al* 2006)

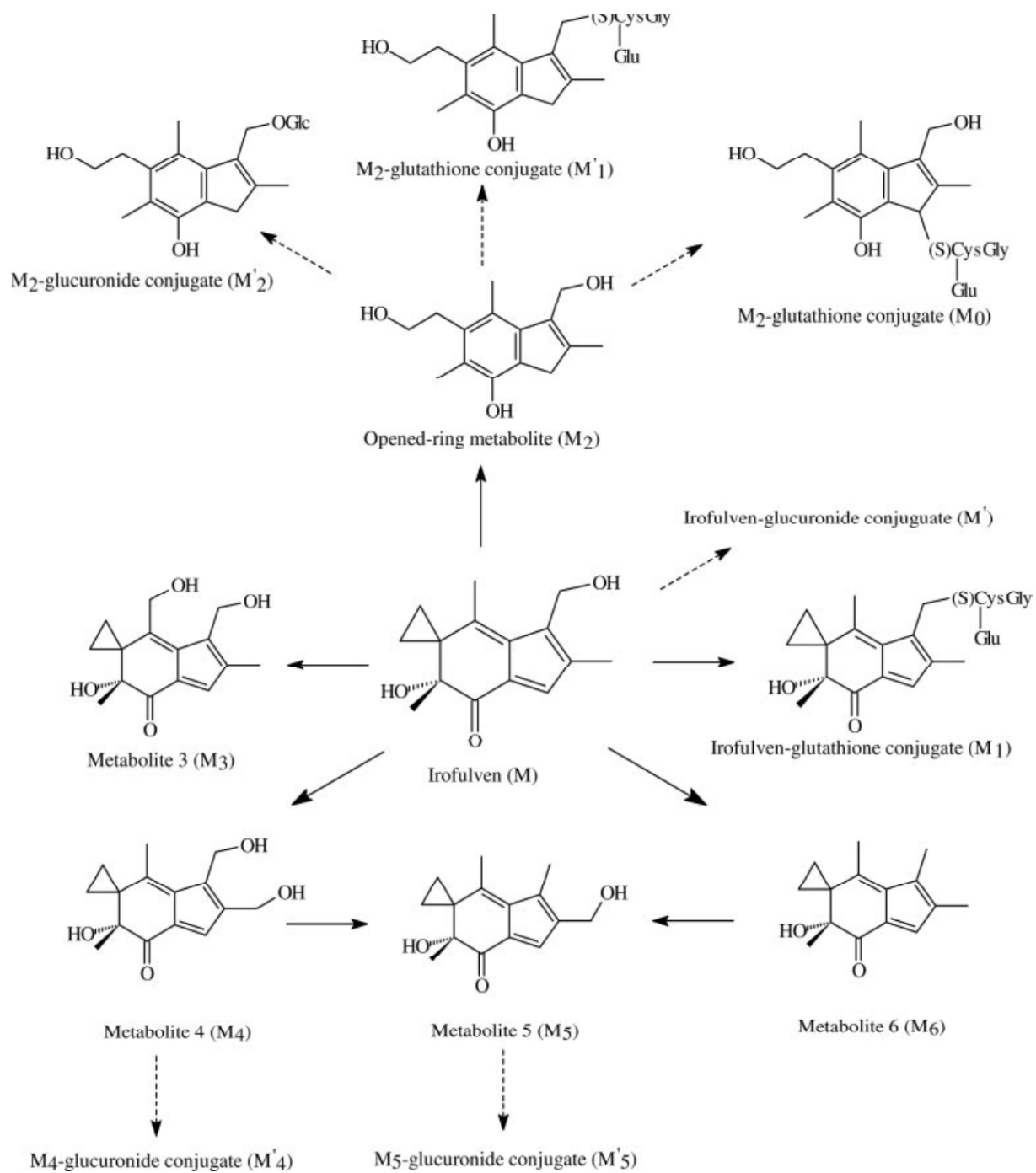


figure n°28: métabolisme de l'Irofulven (Paci et al 2006)

SYNTHESE
DES
DIFFERENTS
MACROMYCETES
ETUDIES

Intérêt, effets secondaires et précautions d'emploi

Au cours de l'étude de ces différents champignons nous avons pu remarquer qu'ils avaient de nombreux points communs au niveau de leurs principes actifs, de leurs mécanismes d'action et de leurs effets. La majorité des macromycètes étudiés possèdent des polysaccharides de structure β -1,3 et β -1,6 responsables de leur activité anticancéreuse.

La grande majorité d'entre eux agissent par stimulation du système immunitaire en se liant aux récepteurs TLR, CR3 et Dectin-1 des cellules dendritiques, lymphocytes et phagocytes. Ils agissent également sur le mécanisme de l'apoptose en favorisant l'expression des molécules pro-apoptosiques.

Pour l'instant aucun de ces macromycètes n'est utilisé seul en traitement. Par contre l'intérêt de leur association aux thérapies classiques provient de l'augmentation de l'efficacité du traitement ajouté à une diminution des effets secondaires notamment hématologiques.

Par ailleurs, même si les extraits de macromycètes utilisés sont globalement bien tolérés, ils peuvent eux-mêmes induire des effets secondaires de types digestifs principalement. D'autres parts leurs effets immunostimulants nécessitent des précautions d'emploi chez les personnes souffrant de maladie auto-immune qui devront être étroitement surveillées. Comme avec tous les immunostimulants, il existe également un risque théorique de réactions immunitaires digestives, cutanées et endocriniennes (entérocolites avec ou sans perforation, dermites, hypopituitarisme, hépatites).

GRIFOLA FRONDOSA



Ce champignon plus connu sous le nom de maitaké, aisément reconnaissable à sa forme particulière en touffe, est très utilisé dans les pays asiatiques mais pousse également dans nos contrées.

Son utilisation en tant qu'agent anticancéreux repose à la fois sur une utilisation ancestrale et sur des résultats de tests en laboratoire. De nombreux tests réalisés sur des souris permettent de mettre en relief des effets majeurs:

- une immunostimulation de toutes les cellules impliquées dans la lutte contre les cellules cancéreuses (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes et cellules NK)
- une induction de l'apoptose des cellules cancéreuses
- une augmentation de l'efficacité de certaines chimiothérapies classiques (cisplatine)
- une augmentation de la tolérance des chimiothérapies (protection rénale et hématopoïétique)
- une protection contre les agents cancérogènes et contre la formation de métastases.

Cependant les résultats cliniquement intéressants sont rares en raison du très faible nombre d'études sérieuses entreprises pour tester ce produit chez l'homme. Il apparaît pourtant nettement une action immunostimulante et une activité notable sur les cancers du sein, du poumon et du foie. Ces effets sont obtenus pour une dose orale journalière de 100 mg de fraction D (la molécule active de *Grifola frondosa*).

De nombreuses autres études ont montrés un effet intéressant de *Grifola frondosa* sur des pathologies systémiques telles que le diabète, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie ou certaines hépatites.

La consommation régulière de *Grifola frondosa* pourrait ainsi être un bon traitement préventif de nombreuses pathologies.

LENTINULA EDODES



Ce champignon, le deuxième le plus cultivé au monde, l'équivalent asiatique de notre champignon de Paris est plus connu sous le nom de shiitaké.

Ce champignon est utilisé de façon ancestrale pour les bienfaits qu'il apporte au corps. Son utilisation en oncologie repose sur des études qui ont montré son intérêt:

- une immunostimulation de toutes les cellules impliquées dans la lutte contre les cellules cancéreuses (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes et cellules NK)
- une induction de l'apoptose des cellules cancéreuses
- une augmentation de l'efficacité de certaines chimiothérapies classiques (cisplatine) ou plus récents comme les anticorps monoclonaux.
- une augmentation de la tolérance des chimiothérapies (protection hématopoïétique)

L'intérêt principal de ce champignon est que l'on a des études menées chez l'Homme qui montrent une efficacité du traitement dans les cancers de l'estomac, du côlon et probablement de la peau. De plus, la spécialité autorisée dans ces indications au Japon est utilisable par voie orale à la dose habituelle de 100 mg/j d'extrait du mycélium de *Lentinula edodes*.

Les effets secondaires du Lentinan® sont bénins et transitoires, ce qui en fait un traitement parfaitement toléré dans la grande majorité des cas.

Les autres activités qu'ont lui prête, à savoir une action hypocholestérolémiante et un effet sur le système nerveux central sont sujets à caution.

Il semble ainsi justifié d'utiliser ce champignon en tant qu'adjuvant de traitement dans les cancers gastriques (de toute façon de sombres pronostics) et de la peau.

CORIOLUS VERSICOLOR



Ce champignon incontournable dans la médecine traditionnelle chinoise est également utilisé en cuisine pour un usage aromatique.

Son utilisation millénaire se trouve aujourd'hui confirmée par de nombreuses études qui ont démontrées sont intérêt dans différents domaines.

- une immunostimulation de toutes les cellules impliquées dans la lutte contre les cellules cancéreuses (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes et cellules NK)
- une induction de l'apoptose des cellules cancéreuses
- une augmentation de l'efficacité de certaines chimiothérapies classiques (Tégafur, radiothérapie)

L'intérêt principal de ce champignon est qu'il a montré son efficacité chez l'homme. L'ajout de 3g/j de mycélium de *Coriolus versicolor* à un traitement chimiothérapeutique ou radiothérapeutique est associé à une augmentation de la durée de survie ou à une diminution du risque de récurrence pour des patients atteints de cancer colorectal ou de l'estomac. Son mécanisme d'action spécifique le rend particulièrement utile en association aux traitements alkylants (cisplatine, taxanes).

Ce traitement semble très bien toléré.

Le mycélium de *Coriolus versicolor* semble posséder également une action antivirale, notamment sur le virus VIH et une action antifongique sur les candidoses.

En Asie le *Coriolus versicolor* est présenté son forme de spécialité pharmaceutique: le Krestin®. Il est très utilisé en complément des chimiothérapies et radiothérapies dans les traitements des cancers gastriques et du colon. Son utilisation pourrait être envisagée pour le traitement des cancers du poumon, du foie, ou de la sphère ORL ou son efficacité n'est encore que théorique.

GANODERMA LUCIDUM



Egalement appelé Reishi ou ganoderme luisant, ce champignon assez commun et reconnaissable est très prisé des médecines traditionnelles chinoises et japonaises pour ses propriétés anti-oxydantes. On a isolé 3 composés distincts intervenant dans l'efficacité de *Ganoderma lucidum* en tant qu'agent anticancéreux : un triterpène: le ganodermanotriol, une protéine: la LZ-8 et le polysaccharide G.

Ces trois composés agissent de manière synergique afin d'obtenir les effets suivants:

- une immunostimulation de toutes les cellules impliquées dans la lutte contre les cellules cancéreuses (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes et cellules NK)
- une induction de l'apoptose des cellules cancéreuses
- une augmentation de l'efficacité de certaines chimiothérapies classiques (cisplatine, cyclophosphamide)
- une inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses

Le *Ganoderma lucidum* est utilisé à la posologie de 200 à 400 mg/j de mycélium par voie orale. Il n'y a pas d'étude réalisée chez l'homme permettant d'affirmer l'efficacité et l'intérêt de l'utilisation de ce champignon. Cependant, les tests effectués chez la souris montrent un intérêt important de l'ajout de *Ganoderma lucidum* aux traitements par cisplatine et cyclophosphamide. En effet, ces deux agents anticancéreux voient leur efficacité multiplié par 2 ou 3 et leurs effets secondaires diminués.

Par ailleurs, ce champignon est très intéressant nutritionnellement. C'est l'un des aliments les plus complets connus à ce jour. Il posséderait également nombres de propriétés médicinales telles qu'un effet protecteur cardio-vasculaire, un effet bénéfique sur les problèmes articulaires, une amélioration du sommeil, une action hypoglycémiante et hypocholestérolémiante... .

Au final, d'autres études sont nécessaires pour une utilisation de ce champignon comme adjuvant aux traitements anticancéreux. Cependant son utilisation comme complément alimentaire peut être justifié par son excellente qualité nutritionnelle.

SCHIZOPHYLLUM COMMUNE



Ce petit champignon saprophyte extrêmement commun est connu sous le nom français de schizophylle commun. Son activité semble due à un sucre simple, le Schizofiran qui a été isolé dans le mycélium de ce champignon.

Ce sucre exerce son action anticancéreuse par activation du système immunitaire, particulièrement des phagocytes et des cellules présentatrices d'antigène par fixation sur les récepteurs Dectin-1.

Le Shizofiran est utilisé à la posologie de 20 mg 2 fois par semaine en injection intramusculaire. Les tests chez l'homme ont montré que l'ajout du Shizophiran à la radiothérapie augmentait l'efficacité du traitement et réduisait ses effets secondaires, notamment la lymphopénie dans le traitement de cancers du col de l'utérus.

L'utilisation de ce champignon aurait également un effet bénéfique sur d'autres pathologies comme l'asthme ou l'infection par le VIH.

Le Shizofiran se présente sous forme de spécialité au Japon où il est indiqué dans les cancers du col de l'utérus. Même si l'évaluation clinique reste maigre, l'effet bénéfique semble non négligeable en augmentant l'efficacité de la radiothérapie et en limitant ses effets secondaires hématologiques. D'autres études sont nécessaires pour confirmer l'intérêt de son utilisation dans la pratique courante.

HERICIUM ERINACEUS



Ce champignon assez rare également appelé Yamabushitake ou champignon hérisson est assez facilement reconnaissable. Il possède un polysaccharide en β -1,3 et en β -1,6 qui lui confère une action anticancéreuse.

Ce polysaccharide agit par différents mécanismes:

- augmentation de la sécrétion des cytokines, notamment le $\text{TNF}\alpha$, les IL1 et IL6.
- stimulation de l'immunité par augmentation de l'activité des macrophages et cellules NK
- induction de l'apoptose des cellules cancéreuses
- action antiangiogénique

Le développement de ce champignon dans cette indication a été stoppé par la découverte de ces propriétés sur le tissu nerveux. Il possède deux molécules, l'Héricénone et l'Erinacine qui favorisent la synthèse du NGF (Neuronal Growth Factor) qui peut permettre la régénération des cellules nerveuses et ainsi trouver une application dans le traitement des pathologies comme la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer.

Ce champignon posséderait également des effets antiparasitaires et antimicrobiens.

Son développement en tant qu'anticancéreux a été abandonné au profit des ses effets sur la régénération des cellules nerveuses.

PLEUROTUS CITRINOPILEATUS



Ce champignon très reconnaissable est appelé pleurote jaune en français. Contrairement aux autres macromycètes étudiés, son effet anticancéreux serait lié à des protéines et non à des polysaccharides. Les deux protéines isolées sont la lectine purifiée et une protéine appelée PCP3A.

Ces protéines agissent à plusieurs niveaux:

- augmentation de la sécrétion de cytokines, notamment $TNF\alpha$, IL2, et $INF\gamma$.
- stimulation du système immunitaire avec augmentation des taux de LT CD4 et CD8
- induction de l'apoptose des cellules cancéreuses

Les protéines extraites de ce champignon ont montré leur efficacité à la dose de 50 mg/kg/j par voie orale chez la souris sur des modèles de cancer du poumon et de sarcome. Cependant aucune étude n'a été réalisée chez l'homme.

Par ailleurs, ce champignon posséderait des effets hypoglycémiants, hypolipidémiants, anti-inflammatoires et antiviraux notamment sur le VIH.

Ce champignon pourrait éventuellement être utile, mais la nature protéique de ses principes actifs rend son utilisation plus compliquée. En l'absence d'étude chez l'homme, on peut toujours recommander sa consommation par agrément étant donné que c'est un bon comestible.

AGARICUS BLAZEI



Ce champignon comestible très connu des régions tropicales pour ses qualités gustatives est également connu pour ses vertus thérapeutiques. Son activité anticancéreuse serait liée à la fois à sa teneur en β -glucanes et à son ergostérol particulier.

Ces molécules agissent par plusieurs mécanismes:

- stimulation du système immunitaire avec augmentation des taux de LT CD4 et CD8 et cellules NK.
- induction de l'apoptose des cellules cancéreuses
- action antiangiogénique

Les extraits aqueux (contenant les β -glucanes) et lipidiques (contenant l'ergostérol) ont diminué la taille tumorale et la formation de métastases pour des cancers du poumon, de l'ovaire, de la prostate et des sarcomes. Ces effets étaient obtenus pour une dose de 100 mg/kg/j par voie orale chez des souris.

L'*Agaricus blazei* est également utilisé traditionnellement contre le diabète et l'hypertension artérielle. Il posséderait également des propriétés antivirales.

En l'absence d'études chez l'Homme, l'efficacité réelle reste sujette à caution. On peut toutefois recommander sa consommation pour ses qualités gustatives.

PHELLINUS LINTEUS



Ce gros polypore tropical est riche en β -glucanes responsables de son activité sur les cellules cancéreuses.

Il a montré son efficacité sur le cancer du côlon chez la souris par différents mécanismes:

- action anti-caténine (joue le rôle d'un oncogène)
- action inhibitrice de la formation de métastases
- action antiangiogénique

Le *Phellinus linteus* serait également bénéfique dans les affections rhumatologiques, les intolérances et allergies alimentaires, le diabète et la fibromyalgie.

Pour l'instant, les études qui ont été menées sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de ce champignon. D'autres développements sont nécessaires pour étayer son intéressant potentiel.

OMPHALOTUS ILLUDENS



Ce champignon toxique est présent dans nos régions. L'Irofulven est un sesquiterpène hémisynthétique synthétisé à partir de la toxine de *Omphallotus illudens* potentiellement intéressant en tant qu'agent anticancéreux.

L'Irofulven est un agent alkylant, c'est à dire qu'il s'intercale dans l'ADN des cellules et provoque leur apoptose.

Il est utilisé à la dose de 0.45 mg/kg en IV, les jours 1 et 8 de cycles de 21 jours dans les cancers de l'ovaire.

Il provoque de nombreux effets secondaires, notamment hématologiques et ophtalmiques potentiellement graves et irréversibles.

Au final, l'Irofulven est l'extrait de champignon le mieux évalué à ce jour. Son efficacité est insuffisante en regard de ces effets secondaires importants pour que son utilisation seule soit justifiée. Des études d'association à d'autres agents thérapeutiques doivent être testées.

FLAMMULINA VELUTIPES



Ce petit champignon commun est retrouvé partout dans le monde. Il est cultivé en Asie pour sa consommation culinaire. Son activité anticancéreuse est liée à un β -glucane particulier, le flammulin et à une protéine, la Fve.

Ces deux composés agissent sur différents facteurs:

- augmentation de la sécrétion de cytokines
- prolifération et maturation des cellules T
- induction de l'apoptose des cellules cancéreuses
- action antiangiogénique

Ces deux composés ont montrés leur efficacité chez la souris sur les cancers du sein, du foie et de l'ovaire pour des doses de 10 mg/kg/j par voie orale.

Les extraits de *Flammulina velutipes* seraient également efficaces pour lutter contre les allergies et intolérances alimentaires.

Ce champignon possède un potentiel intéressant qui demande à être confirmé par des études chez l'Homme. En attendant on peut toujours le déguster pour ses qualités culinaires.

CORDYCEPS MILITARIS



Ce champignon parasite de larves d'insecte est courant en Asie et en Europe. Son activité semble due à sa teneur en β -glucanes ainsi qu'à une molécule originale, la cordycépine. Cette molécule est un analogue de l'adénosine, ce qui lui permet de s'intercaler dans l'ARN. Différents mécanismes ont été mis en évidence:

- augmentation de la sécrétion de cytokines, notamment $\text{TNF}\alpha$, IL12, IL18 et $\text{INF}\gamma$
- maturation et activation des cellules dendritiques
- induction de l'apoptose des cellules cancéreuses
- action antiangiogénique

Les études chez les souris ont montrées une efficacité des extraits de *Cordyceps militaris* sur les cancers du poumon et les mélanomes pour une dose orale journalière de 100 mg/kg. Cet effet est associé à une diminution du risque de leucopénie induit par les chimiothérapies classiques.

Les *Cordyceps* sont utilisés par la médecine traditionnelle chinoise pour améliorer les performances sportives et sexuelles et pour lutter contre la fatigue. Il aurait également un effet bénéfique sur le système respiratoire.

L'évaluation clinique reste trop faible pour utiliser ce champignon comme agent anticancéreux. D'autres études sont nécessaires.

CONCLUSION

Les macromycètes sont connus dans nos contrées pour leurs qualités gustatives ou pour leurs risques d'intoxication. Leur utilisation en tant qu'agent thérapeutique est inconnue en Europe alors qu'ils sont utilisés pour toutes sortes de pathologies dans les médecines asiatiques.

Actuellement, la recherche sur les agents anticancéreux favorise principalement les thérapies ciblées notamment à base d'anticorps monoclonaux. Le principe d'utilisation de ces molécules semble intéressant mais malheureusement les résultats ne sont pas à la hauteur des espérances pour un coût très élevé.

Les extraits de champignons, utilisés depuis des millénaires dans les médecines traditionnelles asiatiques, agissent de manière beaucoup plus globale en renforçant les capacités de défense de l'organisme notamment par une stimulation du système immunitaire en plus d'une action ciblée sur les cellules cancéreuses. Leur utilisation concomitante aux traitements classiques permet de limiter la toxicité des chimiothérapies tout en augmentant leur efficacité. Ces extraits fongiques auraient également un effet préventif sur la survenue de cancers.

L'activité de ces macromycètes est majoritairement liée à leurs polysaccharides, notamment les β 1-3,1-6 glucanes. Ceux-ci sont des ligands naturels de certains récepteurs stimulant les cellules immunitaires.

Cependant, l'évaluation clinique reste maigre. Seuls cinq extraits fongiques ont été testés chez l'Homme. La molécule la plus avancée en terme d'évaluation est l'Irofulven dont la toxicité limite très fortement l'usage.

Au final, l'évaluation est à poursuivre pour connaître l'intérêt réel des macromycètes en oncologie. Cependant on peut légitimement penser que leur utilisation pourrait être un bon complément aux traitements actuels par la protection hématopoïétique, la stimulation immunitaire et l'augmentation de l'action des traitements conventionnels que les macromycètes semblent apporter. En ces temps de développement des thérapies alternatives, les macromycètes semblent avoir une place bien plus étayée que nombres d'autres possibilités.

Il me semble raisonnable de combiner les traitements chimiothérapeutiques actuels et des compléments alimentaires à base de certains macromycètes en cas de pathologie déclarée. En terme de prévention, l'utilisation des compléments alimentaires me semble inutile, il est préférable de privilégier une alimentation saine et riche en polysaccharides fongiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Anquan *et al*, PSK and Trx 80 inhibit B cell growth in EBV-infected cow blood mononuclear cells through T cells activated by the monocyte products IL-15 and IL-12. *Blood*. 2005 oct;105:1606-1613
- Chang *et al*, Ganoderma lucidum extracts inhibited leukemia WEHI-3 cells in BALB/C mice and promoted an immune response in vivo. *Biosci.Biotechnol.Biochem*.2009;73(12):2589-2594
- Chang *et al*, Oral administration of an Enoki mushroom protein Fve activates innate and adaptive immunity and induces anti-tumor activity against murine hepatocellular carcinoma. *Int.Immunopharmacol*. 2010 Feb;10(2):239-46
- Chen *et al*, A glycoprotein extracted from golden oyster mushroom Pleurotus citrinopileatus exhibiting growth inhibitory effect against U937 leukemia cells. *J.Agric.Food.Chem*. 2009 aug;57(15):6706-11
- Chen *et al*, In vitro antitumor and immunomodulatory effects of the PCP-3A from mushroom Pleurotus citrinopileatus. *J.Agric.Food.Chem*. 2010 nov; 58(23):12117-12122
- Ching-Han *et al*, Inhibitory mechanisms of Agaricus blazei Murill on the growth of prostate cancer in vitro and in vivo. *JNB*.2009 oct vol 20 p753-764
- Courtecuisse et Duhem, Guide des champignons de France et d'Europe. Ed Delachaux et Niestlé, 2008 seconde édition, 479 p.
- Deng *et al*, A phase I/II trial of a polysaccharide extract from Grifola frondosa (Maitake mushroom) in breast cancer patients: immunological effects. *J.Cancer.Res.Clin.Oncol*.2009 sep;135(9):1215-21
- Dings *et al*, Ovarian tumor growth regression using a combination of vascular targeting agent Anginex or topomimetic 0118 and the chemotherapeutic Irofulven. *Cancer Lett*. 2008 July 8;265(2):270-280
- Driscoll *et al*, Therapeutic potential of various β -glucan sources in conjunction with anti-tumor monoclonal antibody in cancer therapy. *Cancer biology and therapy* 2009 feb;8(3):218-225
- Eyssartier et Roux, Le guide des champignons France et Europe. Ed Belin 2011, 1119 p.
- Fang *et al*, Inhibition of growth and induction of apoptosis in human cancer cell lines by an ethyl acetate fraction from shiitake mushroom. *J.Altern.Complement Med*. 2006 mar;12(2):125-32

- Gu et Leonard, In vitro effects on proliferation, apoptosis and colony inhibition in ER-dependent and ER-independente human breast cancer cells by select mushroom species. *Oncol.Rep.* 2006 Feb;15(2):417-23
- Hanahan et Weinberg, The hallmarks of cancer. *Cell* 2000, 100 (1) p 57-70.
- Hirahara *et al*, Analysis of the mecanism of apoptosis induction by PSK. *Ganto Kagaku Ryoho.* 2010 nov;37(12):2255-7
- Hori *et al*, Combination chemotherapy of S-1/low-dose CDDP/Lentinan for advanced gastric cancer. *Gan to Kagaku Ryoho.*2011 feb;38(2):293-5
- Hsu *et al*, Ganoderma lucidum polysaccharides induce macrophage-like differentiation in human leukemia THP-1 cells via caspase and p53 activation. *Complementary and Alternative Medecine.* 2009 Jun, volume 2011. 13 pages.
- Huiyum *et al*, caspase-mediated apoptosis and caspase-independent cell death induced by Irofulven in prostate cancer cells. *Mol.Cancer.Ther.*2004;3:1385-1396
- Ikeda *et al*, Blocking effect of anti-dectin-1 antibodies on the anti-tumor activity of 1,3- β -glucan and the binding of dectin-1 to 1,3- β -glucan. *Biol.Pharm.Bull.*2007;30(8):1384-1389
- Inoue *et al*, Effects of Maitake (*Grifola frondosa*) D-fraction on the control of the T lymph node TH1/TH2 proportion. *Biol.Pharm.Bul.* 25(4)536-540 (2002)
- Ito *et al*, Maitake beta-glucan enhances granulopoiesis and mobilization of granulocytes by increasing G-CSF production and modulating CXCR4/SDF-1 expression. *Int.Immunopharmacol.* 2009 sep;9(10):1189-96
- Janeway et Travers, Immunobiology 2ème édition 1997. édition de Boeck université. 582 pages.
- Jedinak *et al*, Ganodermanotriol, a lanostanoid triterpene from Ganoderma lucidum, suppresses growth of colon cancer cells through β -catenin signaling. *Int.J.Oncol.*2011 mar;38(3):761-7
- Jeong *et al*, Induction of apoptosis by cordycepin via reactive oxygen species generation in human leukemia cells. *Toxicol In Vitro.* 2011 Jun;25(4):817-24

- Ji et al, polysaccharide of Cordyceps sinensis enhances cisplatin toxicity in non-small cell lung cancer H157 cell line.
Integr.Cancer Ther. 2011 Dec;1D(4):359-67
- Jim et al, Induction of apoptosis by aqueous extract of Cordyceps militaris through activation of caspases and inactivation of Akt human breast cancer MDA-MB-231 cells.
J.Microbiol.Biotechnol. 2008 Dec;18(12):1997-2003
- Jimenez-Medina et al, The immunomodulator PSK induces in vitro cytotoxic activity in tumor cell lines via arrest of cell cycle and induction of apoptosis.
BMC Cancer 2008;8:78
- Kawamo et al, DNA microarray analysis of signaling pathway in macrophages stimulated by lignin-carbohydrate complex from *Lentinus edodes* mycelia (LEM) extract.
Anticancer Res. 2010 jul;30(7):2567-76
- Kawanishi et al, Effects of two basidiomycetes species on interleukin 1 and interleukin 2 production by macrophage and T cell lines.
Immunobiology. 2010 jul;215(7):516-520
- Kim et al, Composition and mechanism of antitumor effect of Hericium erinaceus mushroom extracts in tumor-bearing mice.
J.Agric.Food.Chem. 2011 sept;59(18):9861-9
- Kim et al, Mechanism of Hericium erinaceus (Yamabushitake) mushroom induced apoptosis of U937 human monocytic leukemia cells.
Food Funct. 2011;2:348-356
- Kim et al, Cordan polysaccharide isolated from mushroom Cordyceps militaris induces dendritic cell maturation through toll-like receptor 4 signalings.
Food Chem.Toxicol. 2010 Jul;48(7):1926-33
- Kim et al, Cordyceps militaris induces the IL-18 expression via its promoter activation for IFN-gamma production.
J.Ethnopharmacol. 2008 Dec 8;120(3):366-71
- Kimura et al, Isolation of an anti-angiogenic substance from Agaricus blazei Murill: Its antitumor and antimetastatic actions.
Cancer Sci. 2004 sept vol 95 n°9 758-764.
- Kinoshita et al, PSK enhances the efficacy of docetaxel in human gastric cancer cells through inhibition of nuclear factor-kB activation and survivin expression.
Int.Jour.Onc., 2009 dec;36:593-600
- Kobayashi et al, Suppressing effects of daily oral supplementation of beta-glucan extracted from Agaricus blazei Murill on spontaneous and peritoneal disseminated metastasis in mouse

model.

Journal of cancer research and clinical oncology.2005;131:527-538

- Kodama *et al*, A polysaccharide, extract from *Grifola frondosa*, induces TH-1 dominant responses in carcinoma-bearing BALB-c mice.
Jpn.J.Pharmacol.90,357-360 (2002)

- Kodama *et al*, Effects of D-fraction, a polysaccharide from *Grifola frondosa* on tumor growth involved activation of NK cells.
Biol.Pharm.Bull.25(12) 1647-1650 (2002)

- Koeppel *et al*, Irofulven depends on transcription-coupled nucleotide excision repair and is correlated with XPG expression in solid tumor cells.
Clin.Cancer Res.2004;10:5604-5613

- Konno Sensuke, Synergistic potentiation of D-fraction with vitamin C as possible alternative approach for cancer therapy.
International Journal of general Medecine. 2009 may (2) 17pages.

- Lee *et al*, In vitro effects of plant and mushroom extracts on immunological function of chicken lymphocytes and macrophages.
Br.Poult.Sci. 2010 apr;51(2):213-21

- Li *et al*, A novel lectin with potent antitumor, mitogenic and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from the edible mushroom *Pleurotus citrinopileatus*.
Biochim.Biophys.Acta. 2008 jan;1780(1):51-7

- Lin *et al*, An immunomodulatory protein, Ling Zhi-8, induced activation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells by the NF-kB and MAPK pathways.
Journal of leucocyte biology.2009 oct,vol 86:877-889.

- Lin *et al*, Polysaccharide purified from *Ganoderma lucidum* induced activation et maturation of human monocyte-derived dendritic cells by the NF-kB and p38 mitogen-activated protein kinase pathways.
Journal of leucocyte biology.2005 aug,vol 78:533-543.

- Liu *et al*, Cordyceps sinensis health supplement enhances recovery from Taxol-induced leukopenia.
Exp.Biol.Med (Maywood) 2008 Apr;233(4):447-55

- Louie *et al*, Synergistic potentialisation of interferon activity with maitaké mushroom D-fraction on bladder cancer cells.
BJU int.2010 apr;105(7):1011-5

- Lu *et al*, Polysaccharide Krestin is a novel TLR2 agonist that mediates inhibition of tumor growth via stimulation of CD8 T cells and NK cells.
Clin.Cancer Res. 2011 jan 1;17(1):67-76
- Man-Yuen Sze et Chi-Fung Chan, Supplements for immune enhancement in hematologic malignancies.
American Society of Hematologie. 2009 p. 313-319.
- Masuda *et al*, Inhibitory effects of MD-Fraction on tumor metastasis : Involvement of NK cells activation and suppression of intercellular molecule ICAM-1 expression in lung vascular endothelial cells.
*Biol.Pharm.Bull.*31(6) 1104-1108 (2008)
- Masuda *et al*, Maitake beta-glucan enhances therapeutic effect and reduces myelosuppression and nephrotoxicity of cisplatin in mice;
*Int.Immunopharmacol.*2009 may;9(5):620-6
- Masuda *et al*, A polysaccharide extracted from *Grifola frondosa* enhances the anti-tumor activity of bone marrow-derived dendritic cell-based immunotherapy against murine colon cancer.
*Cancer.Immunol.Immunother.*2010 59:1531-1541
- Mayell M., Maitake extracts and their therapeutic potential : a review.
Alternative Medecine Review. 2001;6(1):48-60
- Mollah *et al*, Cordyceps militaris grown on germinated soybean induces G2/M cell cycle arrest through down regulation of cyclin B1 and Cdc25c in human colon cancer HT-29 cells.
Evid.based Complement Alternat.Med. 2012;2012:249217
- Morita S et Ueda Y, Graves disease development during Sizofiran treatment.
Internal medecine. 41:977-978. 2002
- Nakamura *et al*, Inhibitory effect of Cordyceps sinensis on spontaneous liver metastasis of Lewis Lung Carcinoma and B16 melanoma cells in syngenic mice.
Jpn.J.Pharmacol. 1999 mars;79(3):335-41
- Nanba H. Activity of maitake D-fraction to inhibit carcinogenesis and metastasis.
*Ann N Y Acad Sci.*1995;768:243-245
- Nanba H. Antitumor activity of orally administered D-fraction from Maitake mushroom.
*J.Naturopathic Med.*1993;4:10-15
- Nanba H. Effects of maitake D-fraction on cancer prevention.
*Ann N Y Acad Sci.*1997;833:204-207

- Niu *et al*, A low molecular weight polysaccharide isolated from *Agaricus blazei* supresses tumor growth and angiogenesis in vivo. *Oncology reports*. 2009;21:145-152
- Noda *et al*, Clinical effect of sizofiran combined with irradiation in cervical patients: a randomized controlled study. Cooperative study group on SPG for gynecological cancer. *Jpn.J.Clin.Oncol*.1992 feb;22(1):17-25
- Ohno *et al*, Antitumor β -glucan from the cultured fruit body of *Agaricus blazei*. *Biol.Pharm.Bull*.2001;24(7):820-828
- Ohwada and Morishita, Adjuvant immunochemotherapy with oral tegafur/uracil plus PSK in patients with stage II or III colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2004;90:1003-1010
- Paci *et al*, Pharmacokinetics, Metabolism, and routes of excretion of intravenous irofulven in patient with advanced solid tumors. *Drug Metabolism and Disposition*. 2006;34(11):1918-1926
- Poindessous *et al*, Marked activity of Irofulven toward human carcinoma cells : comparaisn with cisplatine and ecteinascidin. *Clin. Cancer Res*.2003;9:2817-2825
- Pyo *et al*, Possible immunotherapeutic potentialisation with D-fraction in prostate cancer cells. *J.Hematol.Oncol*.2008 dec;4:1-25
- Raymond *et al*, Characterization and multiparameter analysis of visual adverse events in Irofulven single-agent phase I and II trials. *Clin.Cancer Res*.2004;10:7566-7574
- Ryoji K. et Mitsuru O., Enhancemant of antitumor effect of Tegafur/Uracil (UFT) plus Leucovorin by combined treatment with protein-bound polysaccharide, PSK, in mouse models. *Cellular & Molecular Immunology*. 2007;4(4):295-299
- Sadahiro *et al*, Effects of preoperative immunochemoradiotherapy or chemoradiotherapy on immune responses in patients with rectal adenocarcinoma. *Anticancer Res*.2010 mar;30(3):993-9
- Sakamoto *et al*, Efficacy of adjuvant immunochemotherapy with polysaccharide K for patients with curatevely resected colorectal cancer : a meta-analysis of centrally randomized controlled clinical trials. *Cancer Immunol Immunother*.2006 apr;55(4):404-411

- Schilder *et al*, A phase II evaluation of Irofulven (IND#55804, NSC#683863) as second-line treatment of recurrent or persistent intermediately platinum-sensitive ovarian or primary peritoneal cancer: A gynecologic oncology group trial
Int.J.Gynecology Cancer.2010 oct;20(7):1137-1141
- Soares *et al*, Maitake (D-fraction) mushroom extract induces apoptosis in breast cancer cells by BAK-1 gene activation.
J.Med.Food. 2011 Jun;14(6):563-72
- Song *et al*, protein-bound polysaccharide from *Phellinus linteus* inhibits tumor growth, invasion, and angiogenesis and alter Wnt/ β -catenin in SW480 human colon cancer cells
BMC Cancer 2011,11:307
- Spiering *et al*, A phase I study of the safety of the nutritional supplement, active hexose correlated compound, AHCC, in healthy volunteers.
J.Nutr.Sci.Vitaminol.2007;53:536-539
- Tanaka *et al*, Oral ingestion of *Lentinula edodes* mycelia extract inhibits B16 melanoma growth via mitigation of regulatory T cell mediated immunosuppression.
Cancer Sci. 2011 mar;102(3):516-21
- Wang *et al*, Optimization for the production of water-soluble polysaccharide from *Pleurotus citrinopileatus* in submerged culture and its antitumor effect.
Appl.Microbiol.Biotechnol. 2005 jun;67(6):759-66
- Wong *et al*, Peripheral nerve regeneration following crush injury to rat peroneal nerve by aqueous extract of medicinal mushroom *hericium erinaceus* (Bull.:Fr) Pers. (Aphyllorphormycetidae).
Evidence-based complementary et alternative medicine.2011: 580752
- Woynarowski *et al*, Cell cycle effects and induction of premitotic apoptosis by Irofulven in synchronized cancer cells.
Cancer Biology and Therapy. 2004 Nov;3:11,1137-1142
- Ying *et al*, Coadministration of the fungal immunomodulatory protein FIP-Fve and a tumor-associated antigen enhanced antitumor activity.
Immunology. 2009 Sept; 128 (1 suppl):e881-94
- Yoo *et al*, effects of *Cordyceps militaris* extract on angiogenesis and tumor growth.
Acta Pharmacol.Sin. 2004 May;25(5):657-665
- Yoshino *et al*, Immunoregulatory effects of PSK on the TH1/TH2 balance regulatory T-cells in patients with colorectal cancer.
Ganto Kagaku Ryoho. 2010 nov;37(12):2234-6

•Zhao *et al*, Ganoderma lucidum exerts anti-tumor effects on ovarian cancer cells and enhances their sensitivity to cisplatin.
*Int.J.Oncol.*2011 may;38(5):1319-27

Documents électroniques

www.mycodb.fr

www.mycorance.fr

www.smhv.net

www.chemspider.com

www.mycopharma.com

<http://home.postech.ac.kr>

www.champignonscomestibles.com

www.nature-energie-vitalite.com

www.shop.mycoceutix.com

www.wikipedia.fr

www.passeportsanté.net

www.linternaute.com

www.123bio.net

www.putus.org

Nom-Prénom : LE Gouill Erwann

Titre de la thèse : **Les macromycètes : une possibilité thérapeutique contre le cancer?**

Résumé de la thèse :

Depuis les années 1980, le cancer est régulièrement déclaré grande cause nationale et des plans nationaux de lutte contre le cancer sont périodiquement mis en place. Dans cette optique, de nombreuses équipes travaillent à mettre au point de nouveaux médicaments anticancéreux. Il existe peut-être une autre voie de recherche, bien connue des pays asiatiques et totalement méconnue chez nous : la mycothérapie. Le travail réalisé ici traite de 12 champignons présentant un potentiel anticancéreux. Après une description de chacun d'entre eux, nous étudierons les différents mécanismes d'action expliquant leur activité. Par la suite, nous verrons l'état d'avancement de leur évaluation scientifique par l'examen des études réalisées in vitro, in vivo et chez l'Homme. Enfin nous terminerons par une synthèse de chacun des macromycètes étudiés. L'utilisation de ces champignons en pratique courante, notamment dans le cadre du renouveau des médecines douces ou alternatives, nécessite d'approfondir la connaissance de leurs intérêts et limites.

Mots clés : MACROMYCETES, CANCER, APOPTOSE, IMMUNOSTIMULATION, POLYSACCHARIDE FONGIQUE, MYCOTHERAPIE

Jury :

Président : M. François POUCHUS, Professeur de Botanique et Cryptogamie
Faculté de Pharmacie de Nantes

Assesseurs : Mme Claire SALLENAVE-NAMONT, Maître de conférences de
botanique et de Cryptogamie, Faculté de Pharmacie de Nantes

Mr Cédric MONNIER, pharmacien
