

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Florent HOUIS

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2011

Les champignons de la famille des Tricholomatacées :
sources d'innovations thérapeutiques ?

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

Membres du jury : Mme Claire SALLENAVE-NAMONT, Maître de Conférences de Botanique

M. Marc PAHUD, Pharmacien

SOMMAIRE

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION..... | 9 |
| I. VUE GÉNÉRALE SUR LES MACROMYCÈTES, ÉTUDE DE LA FAMILLE DES TRICHOLOMATACÉES ET OBTENTION DES COMPOSÉS CHIMIQUES | 10 |
| I.1. Généralités sur les macromycètes | 10 |
| I.1.1 Caractères généraux et classification fongique | 10 |
| I.1.2. Développement et structure des Basidiomycota..... | 11 |
| I.2. Les Tricholomatacées..... | 14 |
| I.2.1. Description et classification | 14 |
| I.2.2. Description des espèces étudiées..... | 17 |
| I.3. Mycoculture et extraction des métabolites..... | 66 |
| I.3.1. Culture des champignons..... | 66 |
| I.3.2. Extraction des composés actifs..... | 68 |
| II. PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES ET TOXICITÉ DES TRICHOLOMATACÉES | 69 |
| II.1. Propriétés biologiques..... | 69 |
| II.1.1. Propriétés antimicrobiennes | 69 |
| II.1.1.1. Propriétés antibactériennes | 69 |
| II.1.1.1.1. Activité d'extraits bruts | 69 |
| II.1.1.1.2. Activité de composés purifiés..... | 70 |
| II.1.1.2. Propriétés antivirales | 74 |
| II.1.1.2.1. Inhibition de la transcriptase inverse du VIH ₁ | 74 |
| II.1.1.2.2. Action sur d'autres virus..... | 76 |
| II.1.1.3. Propriétés antifongiques | 76 |
| II.1.2. Propriétés antiparasitaires et insecticides..... | 78 |
| II.1.2.1. Activité amoebicide..... | 79 |
| II.1.2.2. Activité molluscicide..... | 79 |

| | |
|--|-----|
| II.1.2.3. Activité nématocide..... | 80 |
| II.1.2.4. Activité insecticide | 80 |
| II.1.3. Propriétés anticancéreuses et immunomodulatrices..... | 81 |
| II.1.3.1. Activités cytotoxiques | 82 |
| II.1.3.1.1. Inhibition de protéines kinase..... | 82 |
| II.1.3.1.2. Inhibition de protéases | 83 |
| II.1.3.1.3. Inhibition de topoisomérasés | 84 |
| II.1.3.1.4. Activité antimétabolique..... | 86 |
| II.1.3.1.5. Mécanismes d'action non élucidés | 88 |
| II.1.3.2. Propriétés immunomodulatrices | 89 |
| II.1.4. Propriétés antioxydantes et hépatoprotectrices | 93 |
| II.1.5. Propriétés sur le système cardiovasculaire..... | 97 |
| II.1.5.1. Propriétés antithrombotiques..... | 97 |
| II.1.5.2. Propriétés métaboliques | 97 |
| II.1.5.2.1. Métabolisme glucidique..... | 98 |
| II.1.5.2.2. Métabolisme lipidique | 99 |
| II.1.5.3. Propriétés antihypertensives..... | 100 |
| II.1.6. Propriétés sur le système nerveux | 102 |
| II.1.7. Autres propriétés biologiques | 104 |
| II.1.7.1. Richesse en vitamines | 104 |
| II.1.7.2. Action anti-inflammatoire et analgésique | 104 |
| II.1.7.3. Action sur les ostéoblastes | 104 |
| II.1.7.4. Action sur la dermatite atopique | 105 |
| II.1.7.5. Protection des effets néfastes de la radiothérapie anticancéreuse et du cyclophosphamide | 105 |
| II.1.8. Perspectives thérapeutiques et limites..... | 105 |
| II.1.8.1. Les perspectives thérapeutiques | 105 |

| | |
|--|-----|
| II.1.8.2. Les limites | 107 |
| II.2. Toxicité | 109 |
| II.2.1. Suite à la consommation de champignons frais | 110 |
| II.2.1.1. Syndromes fonctionnels | 110 |
| II.2.1.1.1. Syndrome gastro-intestinal | 110 |
| II.2.1.1.2. Effet antabuse | 111 |
| II.2.1.1.3. Syndrome muscarinien | 112 |
| II.2.1.2. Syndromes lésionnels | 113 |
| II.2.1.2.1. Syndrome de rhabdomyolyse | 113 |
| II.2.1.2.2. Syndrome acroméalgien | 114 |
| II.2.2. Suite à des usages thérapeutiques..... | 115 |
| II.3. Tableau récapitulatif | 118 |
| CONCLUSION | 124 |
| III. BIBLIOGRAPHIES | 125 |
| III.1. Articles & ouvrages | 125 |
| III.2. Sites internet | 143 |
| IV. GLOSSAIRE..... | 145 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Concentrations minimales inhibitrices de la 2-aminoquinoline et de quatre antibiotiques sur différentes souches bactériennes (d'après Schwan <i>et al.</i> , 2010)..... | 74 |
| Tableau 2 : Inhibition de l'activité de la transcriptase inverse du VIH ₁ <i>in vitro</i> par cinq molécules d'origine fongique..... | 75 |
| Tableau 3 : Activité antiproliférative <i>in vitro</i> des composés extraits de <i>Leucopaxillus gentianeus</i> sur quatre lignées cellulaires tumorales (d'après Clericuzio <i>et al.</i> , 2004)..... | 85 |
| Tableau 4 : Activité antiproliférative <i>in vitro</i> des composés extraits de <i>Leucopaxillus gentianeus</i> et du topotécan sur la lignée NCI-H460 (d'après Clericuzio <i>et al.</i> , 2004) | 86 |

TABLE DES ILLUSTRATIONS

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Cycle de développement d'un Basidiomycota (www.colvir.net)..... | 12 |
| Figure 2 : Schéma des différents stades du développement du sporophore (Bouchet <i>et al.</i> , 2005)..... | 13 |
| Figure 3 : <i>Clitocybe acromelalga</i> (www.mycodb.fr)..... | 18 |
| Figure 4 : <i>Clitocybe amoenolens</i> (www.namyc.org)..... | 19 |
| Figure 5 : <i>Clitocybe alexandri</i> (www.mycodb.fr)..... | 20 |
| Figure 6 : <i>Clitocybe candicans</i> (mycorance.free.fr)..... | 21 |
| Figure 7 : <i>Clitocybe cerussata</i> (www.mycodb.fr)..... | 22 |
| Figure 8 : <i>Clitocybe clavipes</i> (www.mycodb.fr)..... | 23 |
| Figure 9 : <i>Clitocybe concava</i> (www.mycovaud.ch)..... | 24 |
| Figure 10 : <i>Clitocybe conglobata</i> (www.mycodb.fr)..... | 25 |
| Figure 11 : <i>Clitocybe dealbata</i> (mycorance.free.fr)..... | 26 |
| Figure 12 : <i>Clitocybe geotropa</i> (www.mycodb.fr)..... | 27 |
| Figure 13 : <i>Clitocybe gibba</i> (www.mycodb.fr)..... | 28 |
| Figure 14 : <i>Clitocybe graminicola</i> (www.mycodb.fr)..... | 29 |
| Figure 15 : <i>Clitocybe hydrogramma</i> (www.mycodb.fr)..... | 30 |
| Figure 16 : <i>Clitocybe nebularis</i> (www.mycodb.fr)..... | 31 |
| Figure 17 : <i>Clitocybe odora</i> (www.mycodb.fr)..... | 32 |
| Figure 18 : <i>Clitocybe phyllophyla</i> (www.mycodb.fr)..... | 33 |
| Figure 19 : <i>Clitocybe rivulosa</i> (www.mycodb.fr)..... | 34 |
| Figure 20 : <i>Armillaria mellea</i> (www.mycodb.fr)..... | 35 |
| Figure 21 : <i>Lepista inversa</i> (www.mycodb.fr)..... | 36 |
| Figure 22 : <i>Lepista flaccida</i> (www.mycodb.fr)..... | 37 |
| Figure 23 : <i>Lepista nuda</i> (www.mycodb.fr)..... | 38 |
| Figure 24 : <i>Laccaria amethystina</i> (www.mycodb.fr)..... | 39 |

| | |
|---|----|
| Figure 25 : <i>Laccaria laccata</i> (www.mycodb.fr) | 40 |
| Figure 26 : <i>Tricholoma album</i> (www.mycodb.fr)..... | 41 |
| Figure 27 : <i>Tricholoma auratum</i> (www.mycodb.fr) | 42 |
| Figure 28 : <i>Tricholoma flavovirens</i> (www.mycodb.fr) | 43 |
| Figure 29 : <i>Tricholoma matsutake</i> (www.ambmuggia.it) | 45 |
| Figure 30 : <i>Tricholoma orirubens</i> (www.mycodb.fr) | 47 |
| Figure 31 : <i>Tricholoma pardinum</i> (www.mycodb.fr) | 48 |
| Figure 32 : <i>Tricholoma saponaceum</i> (www.mycodb.fr)..... | 49 |
| Figure 33 : <i>Tricholoma ustale</i> (www.mycodb.fr) | 50 |
| Figure 34 : <i>Floccularia luteovirens</i> (www.mycodb.fr)..... | 52 |
| Figure 35 : <i>Catathelasma imperiale</i> (www.mycodb.fr)..... | 53 |
| Figure 36 : <i>Catathelasma ventricosa</i> (www.mushroomexpert.com) | 54 |
| Figure 37 : <i>Leucopaxillus cerealis</i> (www.mycodb.fr) | 55 |
| Figure 38 : <i>Leucopaxillus amarus</i> (www.mycodb.fr) | 56 |
| Figure 39 : <i>Leucopaxillus giganteus</i> (mycorance.free.fr) | 57 |
| Figure 40 : <i>Lyophyllum connatum</i> (www.mycodb.fr)..... | 58 |
| Figure 41 : <i>Lyophyllum decastes</i> (www.mycodb.fr) | 59 |
| Figure 42 : <i>Lyophyllum shimeji</i> (kinoko-ya.sakura.ne.jp)..... | 60 |
| Figure 43 : <i>Calocybe gambosa</i> (www.mycodb.fr)..... | 61 |
| Figure 44 : <i>Termitomyces microcarpus</i> (Eyi Ndong <i>et al.</i> , 2011)..... | 63 |
| Figure 45 : Rhizomorphes d' <i>Armillaria mellea</i> sur gélose (Gao <i>et al.</i> , 2009)..... | 66 |
| Figure 46 : Cultures de mycélia d' <i>Armillaria mellea</i> en milieu liquide (B : « Méthode des flacons agités » ; C : Méthode sans agitation) (Gao <i>et al.</i> , 2009) | 67 |
| Figure 47 : Sporophores d' <i>Armillaria mellea</i> cultivés sur de la sciure (Shim <i>et al.</i> , 2006)..... | 67 |
| Figure 48 : Structure chimique de la nébularine (www.chemspider.com)..... | 70 |
| Figure 49 : Structure chimique du 2,4 diphénylbut-2-éнал (Pang <i>et al.</i> , 1994)..... | 71 |
| Figure 50 : Structure chimique du melleolide K (Momose <i>et al.</i> , 2000). | 71 |

| | |
|---|-----|
| Figure 51 : Structure chimique de l'acide armillarique (www.chemspider.com)..... | 72 |
| Figure 52 : Structure chimique de la concavine (Arnone <i>et al.</i> , 1997) | 72 |
| Figure 53 : Structure chimique des trichomycines A (1) et B (2) (Ovenden <i>et al.</i> , 2005)..... | 73 |
| Figure 54 : Schéma simplifié du principe d'action des Protéines Inactivant les Ribosomes (www.glycoforum.gr.jp) | 75 |
| Figure 55 : Structure chimique de la laccaridione A (1) et de la laccaridione B (2) (Berg <i>et al.</i> , 2000)..... | 78 |
| Figure 56 : Structure chimique de la clitolactone (Wood <i>et al.</i> , 2004) | 79 |
| Figure 57 : <i>Pectinophora gossypiella</i> (www.insectscience.co.za)..... | 80 |
| Figure 58 : Structure chimique de la clavilactone B (www.chemspider.com) | 82 |
| Figure 59 : Structure chimique de la clitocine (Fortin <i>et al.</i> , 2006)..... | 84 |
| Figure 60 : Structure de la cucurbitacine B (www.chemspider.com) | 84 |
| Figure 61 : Schéma général du métabolisme et du mécanisme d'action des analogues de nucléosides (Jordheim <i>et al.</i> , 2005)..... | 87 |
| Figure 62 : Soupe de « Sersha » consommée au Tibet (www.danielwinkler.com) | 88 |
| Figure 63 : Action antiproliférative de la <i>Clitocybe nebularis</i> lectin (CNL) sur des lymphocytes T leucémiques (d'après Brzin <i>et al.</i> , 2009b)..... | 89 |
| Figure 64 : Mécanisme d'action des β -glucanes (d'après Chan <i>et al.</i> , 2009) | 91 |
| Figure 65 : Activation immunitaire par les β -glucanes (d'après Chan <i>et al.</i> , 2009) | 92 |
| Figure 66 : Structure probable du <i>Tricholoma matsutake</i> polysaccharide : TMP-A (Ding <i>et al.</i> , 2010)..... | 94 |
| Figure 67 : Structure chimique de l'ergothionéine (www.chemspider.com)..... | 95 |
| Figure 68 : Structure chimique des catacérébroside A (1), B(2) et C (3) (Zhan & Yue, 2003) | 96 |
| Figure 69 : Effets du <i>Lyophyllum decastes</i> sur le taux de glucose sanguin chez des souris KK-Ay après administration orale quotidienne (d'après Miura <i>et al.</i> , 2002) | 98 |
| Figure 70 : Effets du <i>Tricholoma giganteum</i> sur la pression artérielle de rats hypertendus (d'après Lee <i>et al.</i> , 2004) | 101 |
| Figure 71 : Le Tian ma, tubercule de <i>Gastrodia elata</i> (Gao <i>et al.</i> , 2009)..... | 102 |

| | |
|--|-----|
| Figure 72 : Photo d'un étalage de matsutake dans un matsutake shop (www-mykopat.slu.se) | 106 |
| Figure 73 : Photo de bocaux d' <i>Armillaria mellea</i> (yuyugaku.exblog.jp) | 107 |
| Figure 74 : Exemple de complément alimentaire contenant de la poudre d' <i>Armillaria mellea</i> vendu pour prévenir les vertiges et stimuler le système immunitaire (www.mushroomnutrition.com)..... | 108 |
| Figure 75 : Structure chimique de l'acide ustalique (www.chemspider.com)..... | 111 |
| Figure 76 : Les quatre isomères de la muscarine (www.chemspider.com) | 112 |
| Figure 77 : Structure chimique des acides acroméliques A et B (www.chemspider.com) | 115 |

INTRODUCTION

Les champignons macroscopiques sont consommés dans le monde entier. Ils suscitent aussi bien curiosité, fascination ou méfiance. Certaines espèces sont utilisées depuis des siècles pour guérir des maladies alors que d'autres ont provoqué la mort de nombreuses personnes.

Depuis une cinquantaine d'année, les chercheurs se penchent sur les métabolites secondaires des macromycètes, étudient leurs propriétés biologiques et leur toxicité. Même si à ce jour, 5% des espèces fongiques ont été décrites et caractérisées chimiquement (Hawksworth, 2001), des centaines de publications confirment les propriétés médicinales des champignons et les mécanismes de toxicité sont mieux connus.

La famille des Tricholomatacées regroupe de nombreuses espèces et fait l'objet de multiples études. C'est pourquoi cet exposé se penchera sur cette famille de champignons.

Dans un premier temps, les caractères généraux des macromycètes (classification, structure, développement) et de la famille des Tricholomatacées seront décrits. Les espèces étudiées seront détaillées sous la forme de fiches individuelles. Puis, les techniques de culture des champignons et d'extraction de leurs métabolites seront décrites.

Dans un second temps, après avoir exposé les propriétés biologiques des Tricholomatacées, les perspectives thérapeutiques et la toxicité des champignons et des substances actives isolées seront abordés.

Enfin, un tableau récapitulera les substances actives, les propriétés biologiques et/ou toxiques pour chacune des espèces.

I. VUE GÉNÉRALE SUR LES MACROMYCÈTES, ÉTUDE DE LA FAMILLE DES TRICHOLOMATACÉES ET OBTENTION DES COMPOSÉS CHIMIQUES

I.1. Généralités sur les macromycètes

I.1.1 Caractères généraux et classification fongique

Les Champignons (appelés encore Fungi ou Mycètes) sont des organismes eucaryotes. En effet, leurs cellules sont pourvues d'un noyau avec une membrane nucléaire ainsi que d'un appareil mitochondrial.

Dépourvus de chlorophylle, leur mode de vie est hétérotrophe, les réduisant à absorber des substances organiques ou minérales. Ils synthétisent d'importantes quantités d'enzymes qui diffusent dans le milieu environnant et dégradent les molécules organiques complexes en sous-produits qui pénètrent dans leurs cellules pour les alimenter. Malgré cet inconvénient, les Champignons peuplent toutes les régions de la Terre depuis des millénaires.

Ils constituent un ensemble très hétérogène qui comprend :

- les Champignons-animaux : Mycétozoaires
- les Champignons-algues : Oomycètes
- les Champignons « vrais » : Eumycota ou Fungi

La terminologie des divisions est la suivante :

-mycota : Embranchement

-mycotina : Sous-Embranchement

-mycètes : Classe

-mycétidées : Sous-classe

-ales : Ordre

-acées : Famille

Les champignons « vrais » appartiennent au règne des Fungi. Les macromycètes que nous allons étudier sont classés dans le sous règne des Dikaryomycètes (ou Dikarya), qui se divise en deux branches : les Ascomycota et les Basidiomycota.

Les Ascomycota sont caractérisés par la formation de sporocystes spécialisés ou asques qui contiennent les spores.

Les Basidiomycota sont caractérisés par l'existence de sporocystes spécialisés ou basides donnant naissance à des spores exogènes, les basidiospores.

I.1.2. Développement et structure des Basidiomycota

Les Basidiomycota sont les champignons les plus évolués : ils comprennent de nombreuses espèces à fructifications développées : les carpophores ou sporophores.

La reproduction se fait par voie sexuée et asexuée.

La reproduction asexuée joue un rôle plus secondaire que chez les Ascomycota : une basidiospore dispersée dans la nature germe pour donner une vésicule contenant plusieurs noyaux (n). Ces derniers migrent à l'intérieur de diverticules et forment un mycélium haploïde cloisonné ou primaire. Les mycéliums primaires donnent naissance à des organes de multiplication asexuée rudimentaires sur lesquels se forment des conidies disposées en couronne.

Sous l'influence de certaines conditions climatiques (chute rapide de température, humidité...) et de facteurs mal connus, des mycéliums de signes différents (souches – et +) se rencontrent, les cytoplasmes fusionnent. Il se produit des cellules binuclées (n+n) ou cellules à dicaryons : c'est la plasmogamie. Les cellules à dicaryons se multiplient de manière active pour former des hyphes d'angardiennes et l'ensemble constitue le mycélium dicaryote ou secondaire. La fusion des noyaux ou caryogamie ne suit pas immédiatement la plasmogamie. En effet, la phase dicaryotique est prépondérante chez les Basidiomycota.

La fécondation proprement dite (2n) a lieu dans les basides. Au moment de la méiose, chaque baside produit quatre spores haploïdes de signes différents qui représentent une nouvelle génération. Cette reproduction sexuée régresse, contrebalancée par un mécanisme compensateur, l'hétérothallisme où les mycéliums haploïdes diffèrent par un ou plusieurs couples de gènes.

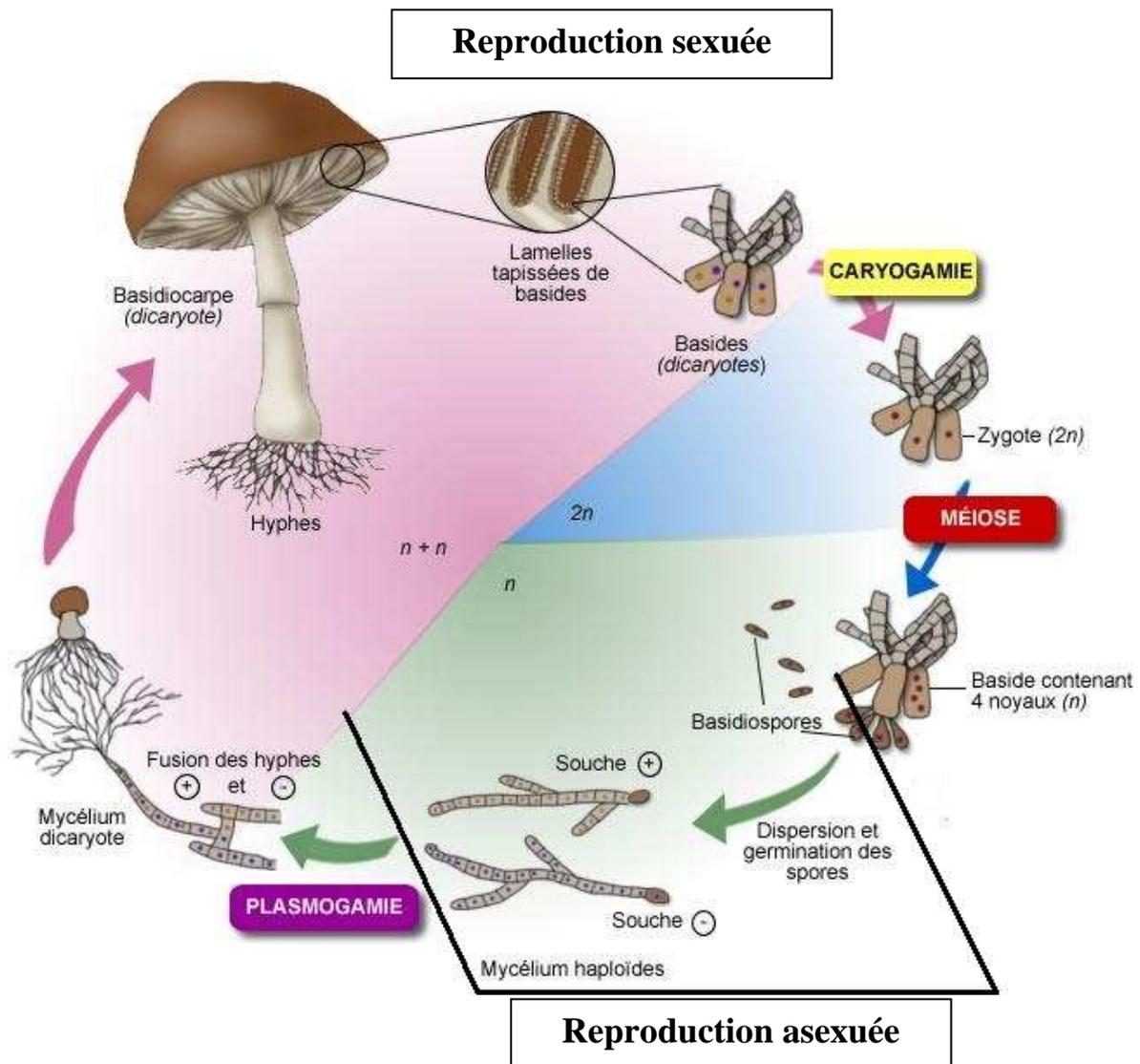


Figure 1 : Cycle de développement d'un Basidiomycota (www.colvir.net)

Le sporophore, organe portant les basides et assurant la dispersion des basidiospores, est entièrement formé par l'association des hyphes d'angardiennes. L'hyménium, partie fertile du champignon, tapisse la face intérieure du chapeau et contient les basidiospores. Chez les Agaricomycètes, toutes les hyphes fertiles basidiogènes sont définitivement formées dans l'« œuf », à l'origine du sporophore.

La partie externe de cette jeune ébauche forme une enveloppe, le voile général, qui protège le sporophore. À l'intérieur de celle-ci se différencie le pied, le chapeau et l'hyménium.

Le voile partiel rattache le bord du chapeau à la partie supérieure du pied chez certaines

espèces.

Lorsque la totalité des hyphes mycéliennes s'est formée, elles augmentent de volume en quelques heures, provoquant ainsi un accroissement considérable de la taille du sporophore. Le voile général se fragmente pour laisser une volve, des verrues, une armille... et le voile partiel, un anneau ou une cortine. Les cellules du chapeau peuvent s'exfolier pour former des mèches, squames...

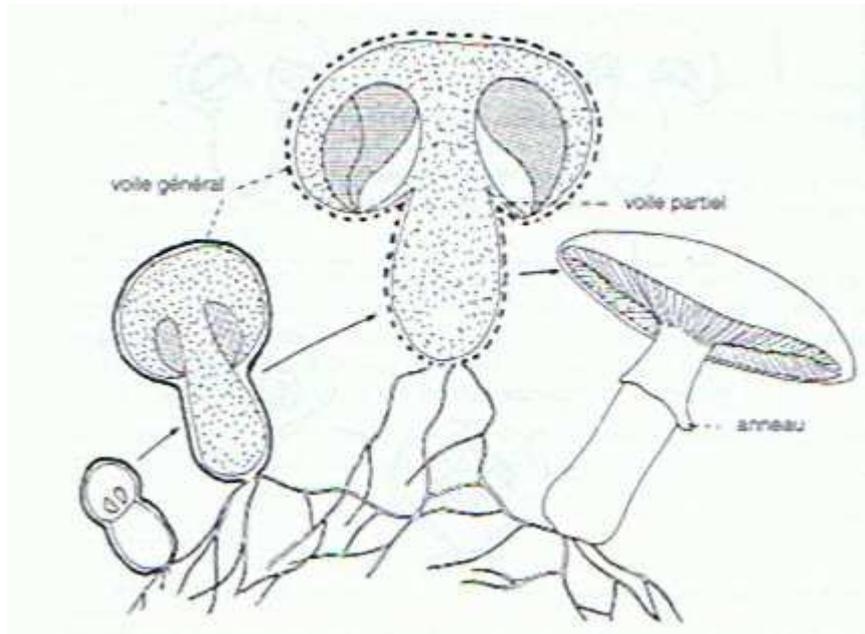


Figure 2 : Schéma des différents stades du développement du sporophore (Bouchet *et al.*, 2005)

I.2. Les Tricholomatacées

I.2.1. Description et classification

Selon la classification de Hibbett *et al.* en 2007, la famille des Tricholomatacées (ou *Tricholomaceae*) appartient :

- Au phylum Basidiomycota,
 - Classe des Agaricomycètes,
 - Sous-classe des Agaricomycetidées,
 - Ordre des Tricholomatales.

Les Tricholomatacées se caractérisent par un pied central non séparable du chapeau, une chair fibreuse, ni élastique, ni cartilagineuse. La sporée est blanche ou pâle. Les lames sont décurrentes, adnées ou échancrées (Bon, 2004).

Cette famille forme un ensemble hétérogène où de nombreuses espèces sont réunies. La classification ci-dessous ne cite que les genres des espèces possédant des propriétés pharmacologiques et /ou toxicologiques (NB : les espèces *stricto sensu* seront étudiées au prochain chapitre).

1. Sous-Famille des CLITOCYBOIDEAE (Fayod) Bon

Les espèces sont le plus souvent infundibuliformes ou creusées ; les lames sont décurrentes ou largement adnées ; les spores sont blanches et lisses.

○ Tribu des CLITOCYBEAE Fayod

Les espèces possèdent un chapeau en entonnoir en raison de la décurrence des lames (décurrentes ou pentues) ; les spores sont blanches à rosâtre ou jaunâtre et lisses.

- Genre *CLITOCYBE* Kummer

En général, les espèces ont un chapeau concave, glabre ou hygrophane parfois mat à subvelouté, rarement squamuleux ; les lames sont pentues à décurrentes ; les spores sont toujours lisses, blanches et rarement crème ou rosâtres.

- Genre *ARMILLARIA* (Fr.) Staude (= *ARMILLARIELLA* P. Karsten

Les espèces poussent souvent en touffes, sont lignicoles et parasites ; le chapeau est sec et plus ou moins squamuleux ; les lames sont adnées ou un peu décurrentes ; le pied est souvent annelé ; les spores sont lisses à paroi épaisse.

- Tribu des *LEPISTEAE* Kühner

Les espèces ont des spores ornementées.

- Genre *LEPISTA* (Fr.) W. G. Smith

Les espèces ont un port de Tricholome ou de Clitocybe ; les lames sont souvent séparables de la chair ; les spores sont blanches à jaune pâle et finement verruqueuses.

- Genre *LACCARIA* Berk. & Br.

Ce sont des petites espèces à pied grêle devenant fistuleux ou creux ; les lames sont horizontales ou uncinées, épaisses ou espacées ; les spores sont le plus souvent épineuses et blanches.

2. Sous-Famille des *TRICHOLOMATOIDEAE* (Fay.) M. Bon

Les espèces sont charnues avec des lames horizontales ou échancrées ; le chapeau est convexe ou largement mamelonné ; les spores sont lisses et de couleur rosée ou crème.

- Genre *TRICHOLOMA* (Fr.) Staude

Il contient des espèces charnues au voile général nul et au voile partiel nul ou rare ; les arêtes des lames sont fertiles.

3. Sous-Famille des *LEUCOPAXILLOIDEAE* (Sing.) M. Bon

Les espèces sont plus ou moins charnues à lames horizontales à décurrentes ; les spores sont lisses ou ornées.

- Genre *FLOCCULARIA* Pouzar

Les lames sont horizontales, adnées ou échancrées ; les spores sont lisses; les revêtements sont squamuleux.

- Genre *CATATHELASMA* Lovej

Le voile est annuliforme double ; les lames sont décurrentes ; les spores sont lisses et blanches.

- Genre *LEUCOPAXILLUS* Boursier

Ce sont des espèces assez charnues, à lames pentues à décurrentes, leur donnant un aspect de Clitocybe, et souvent séparables de la chair du chapeau (comme les Paxilles) ; les spores sont lisses ou ornées.

4. Sous-Famille des *LYOPHYLLOIDEAE* M. Bon

Elle est différenciée microscopiquement par les basides sidérophiles ponctuées de rouge-noir dans le carmin acido-ferrique.

- Tribu des *LYOPHYLLEAE* M. Bon

Les espèces sont robustes ou assez charnues.

- Genre *LYOPHYLLUM* Karsten*

En général, les espèces sont robustes (aspect de Tricholome), de couleurs ternes, parfois cespiteuses ou noircissantes.

- Genre *CALOCYBE* Kühner ex Donk

Les espèces sont robustes, blanches et non cespiteuses.

* : Dans la nouvelle classification (Kalamees, 2004), le genre *Lyophyllum* est classé dans une famille à part entière : les Lyophyllaceae, indépendante des Tricholomataceae.

- Tribu des *TERMITOMYETEA*E

- Genre *TERMITOMYCES*

Ce genre, longtemps classé dans la famille des Tricholomataceae et appartenant désormais à la famille des Lyophyllaceae, est parfois classé dans la tribu des Termitomyeteeae. Les espèces ont la particularité de vivre en symbiose avec les termites. Elles peuvent avoir une grande taille, possèdent des spores roses et présentent une partie souterraine, prolongement du pied et nommée pseudorhize.

I.2.2. Description des espèces étudiées

Ce chapitre énumère les différentes espèces de Tricholomatacées possédant des propriétés pharmacologiques et/ou toxicologiques qui seront développées dans la deuxième partie.

Les descriptions sont extraites d'ouvrages de référence (Bon, 2004 ; Courtecuisse, 2000 ; Gerault, 2005 ; Eyi Ndong *et al.*, 2011 ; Zhishu *et al.*, 1993 ; Natarajan, 1977) et de certains sites internet (www.rogersmushrooms.com, www.mycodb.fr, mycorance.free.fr, www.mushroomexpert.com).

La bibliographie des illustrations est répertoriée en fin d'ouvrage.

▪ Genre CLITOCYBE Kummer

• *Clitocybe acromelalga* Ichimura



Figure 3 : *Clitocybe acromelalga* (www.mycodb.fr)

Synonymes : Champignon aux brûlures ; Poison des Sasa

Description :

- Chapeau : 3-10 cm, en entonnoir à dépression centrale large et peu profonde ; revêtement glabre, lisse, jaune orangé à rouge brique, visqueux par l'humidité.

- Lames : Serrées, longuement décurrentes, minces, inégales, de couleur blanchâtre à crème orangé pâle.

- Stipe : 3-7 x 0,7-1,5 cm, cylindrique, de consistance fibreuse, concolore d'apparence lisse, mais givré par endroits.

- Chair : Mince, fibreuse dans le pied, odeur fruitée agréable.

- Spores : 1,6-4 x 2-3 μm , blanches et lisses.

- Habitat : Sous les ormes, bambous.

- Région du monde : Japon (espèce commune).

Confusions : *Lepista inversa*, *Clitocybe gibba*

Comestibilité : **Toxique (mortel)**.

- *Clitocybe amoenolens* Malençon



Figure 4 : *Clitocybe amoenolens* (www.namyc.org)

Synonyme : Clitocybe à bonne odeur

Description :

- Chapeau : 4-7 cm, convexe, à marge longtemps enroulée, revêtement légèrement visqueux par temps humide ; couleur jaune ocre clair à brun jaunâtre roussissant.

- Lames : Moyennement serrées, décurrentes, séparables, de couleur crème blanchâtre puis ocracée pâle.

- Stipe : 2-5 x 0,4-1,2 cm, subcylindrique, un peu renflée à la base, crème ocracé taché de roussâtre à la fin.

- Chair : Épaisse dans le chapeau, fibreuse dans le pied, couleur crème jaunâtre à isabelle, odeur aromatique.

- Spores : 4-5 x 2,5-3,5 μm , elliptiques et rosée jaunâtre.

- Habitat : Sous les épicéas.

- Région du monde : France ; Italie (région des Alpes) (espèce rare).

Confusions : *Lepista inversa*, *Clitocybe gibba*

Comestibilité : **Toxique (mortel)**.

- *Clitocybe alexandri* (Gillet) Konrad



Figure 5 : *Clitocybe alexandri* (www.mycodb.fr)

Synonymes : Clitocybe plombé ; Clitocybe d'Alexandre

Description :

- Chapeau : 10-15 cm, charnu, convexe avec un mamelon large, à marge longtemps enroulée, revêtement lisse, brun ocracé terne à fauve.

- Lames : Arquées à décurrentes, assez espacées, anastomosées à la base, gris jaunâtre pâle puis brunâtres.

- Stipe : 5-10 x 2-4 cm, clavé à base agglomérant les feuilles ou les aiguilles, brun sale pâle.

- Chair : Pâle, odeur anisée faible.

- Spores : 5,5-6,5 x 3-4 µm elliptiques.

- Habitat : Feuillus thermophiles, chênes verts.

- Région du monde : Europe occidentale (Sud) ; Amérique du Nord (Nord-Est) (espèce rare).

Comestibilité : Sans intérêt.

- *Clitocybe candicans* (Pers. : Fr.) Kummer = *Clitocybe tenuissima* Romagnesi = *Clitocybe tuba* (Fr.) ss Gillet



Figure 6 : *Clitocybe candicans* (mycorance.free.fr)

Synonymes : Clitocybe blanc ; Clitocybe blanchissant

Description :

- Chapeau : 2-4 cm, plan-convexe à légèrement creusé, d'aspect glacé et brillant un peu soyeux, blanc pur puis blanc un peu rose ocracé pâle à la fin.

- Lames : Subadnées, minces et étroites, serrées, blanches.

- Stipe : 3-5 x 0,3-0,5 cm, un peu tordu à base parfois coudée, blanc d'aspect glacé sur fond rose ocracé pâle.

- Chair : Blanche, inodore, sans saveur ou très faiblement amère.

- Spores : 4-5,5 x 2-3 µm, elliptiques.

- Habitat : Bois de feuillus.

- Région du monde : Europe occidentale (espèce assez commune).

Confusion : *Clitopilus prunulus*

Comestibilité : **Toxique.**

- *Clitocybe cerussata* (Fr. : Fr.) Kummer = *Clitocybe pithyophila* (Secr.) Gill.



Figure 7 : *Clitocybe cerussata* (www.mycodb.fr)

Synonyme : Clitocybe cérusé

Description :

- Chapeau : 5-7 cm, charnu, convexe et mamelonné, revêtement d'aspect glacé uniforme et non taché, blanc pur.
- Lames : Pentues, serrées, blanches à crème.
- Stipe : 5-7 x 1-1,5 cm, un peu fusiforme, lisse, blanc.
- Chair : Blanche, odeur de farine ou spermatique un peu terreuse.
- Spores : 5-6 x 3-4 μm , blanches, non cyanophiles.
- Habitat : Forêts de conifères.
- Région du monde : Europe occidentale (espèce peu commune).

Confusion : *Clitopilus prunulus*

Comestibilité : **Toxique.**

- *Clitocybe clavipes* (Pers. : Fr.) Kummer



Figure 8 : *Clitocybe clavipes* (www.mycodb.fr)

Synonyme : Clitocybe à pied en massue

Description :

- Chapeau : 5-10 cm, charnu mais mou, convexe puis déprimé avec un mamelon spongieux, revêtement gras par temps humide puis mat à un peu velouté en séchant, gris jaunâtre parfois bronzé.

- Lames : Décurrentes, espacées, molles, crème jaunâtre.

- Stipe : 5-7 x 0,5-1,5 cm, mou et en massue, subconcolore.

- Chair : Blanchâtre, odeur fruitée et saveur douce.

- Spores : 6-8 x 4-5 μ m, un peu larmiformes.

- Habitat : Feuillus assez ubiquiste.

- Région du monde : Europe occidentale ; Amérique du Nord (espèce très commune).

Confusion : *Clitocybe nebularis*

Comestibilité : Comestible peu réputé (toxique avec de l'alcool).

- *Clitocybe concava* (Scop.) Gill.



Figure 9 : *Clitocybe concava* (www.mycovaud.ch)

Description :

- Chapeau : 2-3 cm, ombiliqué à infundibuliforme, marge enroulée, gris sombre, pâlissant en beige brunâtre en séchant.

- Lames : Arquées à décurrentes, espacées, gris sombre puis gris ocracé sale.

- Stipe : 1-4 x 0,2-0,6 cm, court et trapu, grisâtre.

- Chair : Grisâtre pâle, odeur fongique.

- Spores : 6-7 x 3,5-4 μm , oblongues.

- Habitat : Conifères.

- Région du monde : Europe occidentale ; Amérique du Nord (espèce très rare).

Comestibilité : Sans intérêt.

- *Clitocybe conglobata* (Vittad.) Bres. = *Lyophyllum conglobatum* (Vitt.) M. Bon



Figure 10 : *Clitocybe conglobata* (www.mycodb.fr)

Description :

- Chapeau : 4-10 cm, subglobuleux puis convexe et enfin plat et largement mamelonné, marge enroulée, vergeté riduleux radialement, brun sombre terne pâlisant en brun noisette grisâtre.

- Lames : Adnées à faiblement décurrentes, serrées, blanchâtres, crème ocracé, puis brun grisâtre à la manipulation.

- Stipe : 6-12 x 0,8-1,2 cm, un peu en fuseaux, rayés à fibrilleux, brun terne plus ou moins pâle.

- Chair : Ferme, élastique, blanchâtre à cendrée, odeur acidulée fongique.

- Spores : 5,5 x 6,5 µm sphériques.

- Habitat : Bois de feuillus.

- Région du monde : Europe occidentale ; Nouvelle Zélande (espèce peu commune).

Comestibilité : Sans intérêt.

- *Clitocybe dealbata* (Sow. : Fr.) Kummer



Figure 11 : *Clitocybe dealbata* (mycorance.free.fr)

Synonymes : Clitocybe blanchi ; Clitocybe blanc d'ivoire ; Faux meunier

Description :

- Chapeau : 2-4 cm, convexe puis plat à marge enroulée au début, revêtement à aspect glacé, blanc à crème laissant apparaître le fond ocre rose.

- Lames : Serrées, pentues, blanches à reflets ocre rosâtre.

- Stipe : 2-3 x 0,3-0,5 cm, subconcolore.

- Chair : Blanche, odeur faiblement farineuse ou un peu spermatique peu agréable.

- Spores : 4-5 x 3-3,5 μm , subglobuleuses.

- Habitat : En troupes sur les pelouses.

- Région du monde : Europe occidentale (espèce très commune).

Confusions : *Clitopilus prunulus*, *Entoloma lividum*, *Tricholoma columbetta*, *Calocybe gambosa*

Comestibilité : **Toxique.**

- *Clitocybe geotropa* (Bull. : Fr.) Quélet



Figure 12 : *Clitocybe geotropa* (www.mycodb.fr)

Synonyme : Tête de moine ; Clitocybe géotrope

Description :

- Chapeau : 10- 20 cm, déprimé avec un mamelon au fond, marge un peu enroulée au début, beige, ocre pâle, alutacé pâlistant avec l'âge.

- Lames : Assez serrées, décurrentes, crème ocracé très pâle.

- Stipe : 10-15 x 1-3 cm, un peu en massue, pâle à subconcolore.

- Chair : Elastique, blanchâtre, odeur cyanique de flouve.

- Spores : 6-7 x 4,5-5,5 μm , ovoïdes.

- Habitat : Bois de feuillus, plutôt calcicoles.

- Région du monde : Europe occidentale ; Asie (Est) (espèce assez commune).

Comestibilité : Bon comestible.

- *Clitocybe gibba* (Pers. : Fr.) Kummer = *Clitocybe infundibuliformis* (Schaeff.) Quélet



Figure 13 : *Clitocybe gibba* (www.mycodb.fr)

Synonyme : Clitocybe en entonnoir

Description :

- Chapeau : 4-8 cm, un peu mamelonné au début puis déprimé et flexueux, ocracé à beige rosâtre.

- Lames : Décurrentes, blanchâtres.

- Stipe : 3-4 x 0,4-0,7 cm, fibrilleux de blanc, creux, base avec un feutrage blanchâtre, 3-4 x 0,4-0,7 cm, crème ocracé très pâle.

- Chair : Élastique, blanche, odeur cyanique, saveur douce.

- Spores : 6-8 x 4-5 µm, en poire ou larmiformes.

- Habitat : Forêts et bois.

- Région du monde : Europe occidentale ; Amérique du Nord ; Asie (espèce très commune).

Confusions: *Lepista inversa*, *Clitocybe squamulosa*

Comestibilité : Comestible.

- *Clitocybe graminicola* M. Bon



Figure 14 : *Clitocybe graminicola* (www.mycodb.fr)

Synonymes : Clitocybe des pelouses ; Clitocybe des graminées

Description :

- Chapeau : 2-5 cm, peu charnu, vite déprimé et un peu hygrophane, blanc crème puis blanc ocracé en séchant.

- Lames : Pentues à un peu décurrentes, peu serrées, blanches.

- Stipe : 2-4 x 0,3-0,5 cm, blanc à blanc crème, base ocracée.

- Chair : Blanche, odeur cyanique un peu terreuse.

- Spores : 4-6 x 3-4,5 μm .

- Habitat : Pelouses ou buissons gramineux.

- Région du monde : Europe occidentale (espèce assez commune).

Confusions : *Clitopilus prunulus*, *Entoloma lividum*, *Tricholoma columbetta*, *Calocybe gambosa*

Comestibilité : **Toxique (suspect).**

- *Clitocybe hydrogramma* (Bull. : Fr.) P. Kumm = *Clitocybe phaeophthalma* (Pers. : Fr.) Kummer



Figure 15 : *Clitocybe hydrogramma* (www.mycodb.fr)

Synonymes : Clitocybe à odeur de poulailler ; Clitocybe rayé

Description :

- Chapeau : 4-8 cm, peu déprimé, marge flexueuse très striée par temps humide, revêtement un peu gras par temps humide puis mat, gris brun terne à gris brun jaunâtre mais blanchissant en séchant.

- Lames : Assez espacées, décurrentes, blanchâtres, gris jaunâtre pâle.

- Stipe : 3-5 x 0,5-0,8 cm, lisse ou un peu strigieux vers la base, gris jaunâtre pâle.

- Chair : Blanc grisâtre, odeur typique de “ poulailler ”, de rance ou terreuse désagréable, saveur désagréable et un peu amère.

- Spores : 5-6 x 3-3,5 μm , elliptiques.

- Habitat : Feuillus.

- Région du monde : Europe occidentale ; Amérique du Nord (espèce assez commune)

Comestibilité : **Toxique.**

- *Clitocybe nebularis* (Batsch : Fr.) Kummer = *Lepista nebularis* (Batsch : Fr.) Harm.



Figure 16 : *Clitocybe nebularis* (www.mycodb.fr)

Synonyme : Clitocybe nébuleux

Description :

- Chapeau : 10-18 cm, charnu, convexe avec un mamelon très large, pruineux puis glabre, gris à gris un peu jaunâtre, beige grisâtre, parfois très pâle.

- Lames : Assez serrées et larges, subadnées à un peu pentues, se séparant facilement du chapeau, crème à jaunâtre.

- Stipe : 5-15 x 2-3 cm, subégal ou un peu en massue, concolore mais souvent plus ocracé ou jaunâtre.

- Chair : Blanchâtre, odeur particulière, peu agréable dans la vieillesse.

- Spores : 6-7 x 3-4 μm , elliptiques.

- Habitat : Feuillus.

- Région du monde : Europe ; Amérique du Nord (espèce très commune)

Confusions : *Clitopilus prunulus*, *Entoloma lividum*, *Tricholoma columbetta*, *Calocybe gambosa*

Comestibilité : Comestibilité discutable, accidents aléatoires sans gravité.

- *Clitocybe odora* (Bull. : Fr.) Kummer



Figure 17 : *Clitocybe odora* (www.mycodb.fr)

Synonymes : Clitocybe odorant ; Clitocybe anisé ; Clitocybe à odeur d'anis

Description :

- Chapeau : 3-6 cm, peu déprimé, vert, vert de gris, bleu verdâtre.
- Lames : Peu décurrentes, blanches à verdâtres.
- Stipe : 3-5 x 0,5-0,8 cm, blanchâtre lavé de verdâtre.
- Chair : Pâle, forte et pure odeur d'anis.
- Spores : 6-7 x 4-5 μm , elliptiques.
- Habitat : Feuillus.
- Région du monde : Europe ; Amérique du Nord ;Asie (espèce commune).

Comestibilité : Comestible parfumé.

- *Clitocybe phyllophila* (Pers. : Fr.) Kummer



Figure 18 : *Clitocybe phyllophila* (www.mycodb.fr)

Synonyme : Clitocybe des feuilles

Description :

- Chapeau : 6-10 cm, convexe puis plat et déprimé, blanchâtre d'aspect givré (cérusé) avec des taches d'un blanc beige ou d'un blanc ocracé.

- Lames : pentues, serrées, blanches à reflets rosâtres.

- Stipe : 6-10 x 0,5-1,5 cm, blanc à ocracé roussâtre vers le bas.

- Chair : Elastique, blanchâtre, odeur farineuse complexe ou spermatique, saveur douce ou un peu amère.

- Spores : 4-5 x 3,5-4 μm , pruniformes.

- Habitat : Feuillus.

- Région du monde : Europe ; Amérique du Nord (espèce commune)

Confusions : *Clitopilus prunulus*, *Lyophyllum connatum*, *Clitocybe pityophila*, *Clitocybe candicans*

Comestibilité : **Toxique.**

- *Clitocybe rivulosa* (Pers. : Fr.) Kummer



Figure 19 : *Clitocybe rivulosa* (www.mycodb.fr)

Synonyme : Clitocybe du bord des routes

Description :

- Chapeau : 2-4 cm, d'aspect grêle, plat puis creusé, marge mince un peu ondulée, revêtement pruineux, blanc mais laissant apparaître un fond ocre pâle sous forme de cercles concentriques.

- Lames : Pentues à un peu décurrentes, assez peu serrées, crème à reflets rosés ou chamois rosé.

- Stipe : 3-4 x 0,3-0,5 cm, assez grêle, blanc.

- Chair : Blanche à chamois pâle, odeur de “ champignon ”.

- Spores : 4,5-6 x 2,5-3,5 μm , pruniformes.

- Habitat : Orées de bois.

- Région du monde : Europe ; Amérique du Nord (espèce peu commune)

Confusions : *Clitocybe dealbata*, *Clitocybe phyllophila*, *Lyophyllum connatum*

Comestibilité : **Toxique.**

▪ Genre ARMILLARIA (Fr.) Staude (=ARMILLARIELLA P. Karsten

• *Armillaria mellea* (Valh : Fr.) Kummer



Figure 20 : *Armillaria mellea* (www.mycodb.fr)

Synonyme : Armillaire couleur de miel

Description :

- Chapeau : 4-7 jusqu'à 15 cm, à centre squamuleux de brun jaunâtre sur fond jaune (de miel) et marge enroulée, fibrilleuse.

- Lames : Un peu décurrentes, blanchâtres et se tachant de brunâtre rosé.

- Stipe : 12-18 x 0,8-1,5 cm, fasciculé parfois un peu bulbeux à anneau pelucheux ou membraneux plus ou moins jaune, base moucheté de squamules concolores à celles du chapeau.

- Chair : Pâle à odeur fongique.

- Spores : 7,5-8,5 x 6-6,5 µm, elliptiques.

- Habitat : Souches, branches, racines.

- Région du monde : Tous les continents (espèce très commune).

Comestibilité : Comestible jeune.

▪ Genre *LEPISTA* (Fr.) W. G. Smith

- *Lepista inversa* (Scop.) Pat. = *Clitocybe inversa* (Scop. : Fr.) Quélet



Figure 21 : *Lepista inversa* (www.mycodb.fr)

Synonyme : *Clitocybe inversé*

Description :

- Chapeau : 6-8 cm, assez raide, plat puis déprimé et creux et même en entonnoir, marge longtemps enroulée et un peu cannelée, glabre et luisant, brun roux, fauve vif, orangé rouillé, plus sombre au centre.

- Lames : Serrées, très décurrentes, étroites, ocre roux pâle.

- Stipe : 3-5 x 0,5-0,8 cm, subconcolore, lisse.

- Chair : Élastique, pâle, odeur “ fongique ”.

- Spores : 3,5-4,5 x 3-3,5 µm, rondes.

- Habitat : Conifères.

- Région du monde : Europe occidentale (espèce très commune).

Confusions : *Clitocybe squamulosa*, *Clitocybe gibba*, *Clitocybe geotropa*, *Clitocybe amoenolens*, *Clitocybe acromelalga*

Comestibilité : Bon comestible, parfois mal toléré.

- *Lepista flaccida* (Sow. : Fr.) Pat.



Figure 22 : *Lepista flaccida* (www.mycodb.fr)

Synonyme : Clitocybe flasque

Description :

- Chapeau : 6-8 cm, assez flasque et mou, peu charnu, infundibuliforme, revêtement fibrillo-soyeux à mat, roux à fauve vif.

- Lames : Un peu décurrentes, roux très pâle, beige roussâtre pâle, non brunissantes.

- Stipe : 4-7 x 0,4-0,8 cm, élancé, courbé et muni de rhizoïdes à la base, concolore au chapeau.

- Chair : Mince, blanchâtre, beige fauve pâle.

- Spores : 4-5 x 3,5-4 µm, un peu ovoïdes.

- Habitat : Feuillus.

- Région du monde : Europe occidentale (espèce commune).

Confusions : *Lepista inversa*

Comestibilité : Sans intérêt.

- *Lepista nuda* (Bull.: Fr.) Cooke



Figure 23 : *Lepista nuda* (www.mycodb.fr)

Synonymes : Pied bleu ; Tout-bleu

Description :

- Chapeau : 10-12 cm, charnu, convexe puis plat à revêtement glabre parfois pruineux, lisse, violet, brun lilas à brun violacé pouvant pâlir à rose violacé.

- Lames : Echancrées, lilas puis ocre violacé.

- Stipe : 5-10 x 1-2 cm, fibrilleux non ou peu pruineux, violacé.

- Chair : Violette au moins en surface, odeur de vitamine B1 un peu fruitée.

- Spores : 7-9 x 4-5 μm , elliptiques.

- Habitat : Conifères ou feuillus.

- Région du monde : Tous les continents (espèce très commune).

Confusions : *Lepista saeva*, *Cortinarius azureus*, *Cortinarius violaceus*

Comestibilité : Comestible.

▪ Genre LACCARIA Berk. & Br.

- *Laccaria amethystina* (Huds.→) Cooke = *Laccaria amethystea* (Bull.) Murill



Figure 24 : *Laccaria amethystina* (www.mycodb.fr)

Synonymes : Clitocybe améthyste ; Laccaire améthyste ; Laqué améthyste

Description :

- Chapeau : 3-6 cm, convexe puis plat, parfois un peu creusé au centre, marge un peu crénelée et flexueuse, revêtement mat à feutré, violet améthyste pâlistant en séchant.

- Lames : Irrégulières, violet vif.

- Stipe : 4-8 x 0,4-0,5 cm, strié, violet améthyste sombre, peu pâlistant.

- Chair : Subconcolore.

- Spores : 9-10 x 8-9 µm, sphériques à épines moyennes.

- Habitat : Ubiquiste.

- Région du monde : Europe ; Amérique (espèce très commune)

Confusions : *Inocybe geophylla* var. *lilacina*, *Mycena pura*

Comestibilité : Comestible.

- *Laccaria laccata* (Scop. : Fr.) Cooke



Figure 25 : *Laccaria laccata* (www.mycodb.fr)

Synonymes : Clitocybe laqué ; Laccaire laqué ; Agaric laqué

Description :

- Chapeau : 1-3 cm, plan-convexe puis plat et enfin un peu ombiliqué, marge un peu striée, brun rougeâtre à roux rosé, fortement pâlisant en roussâtre ou en ocracé ternes.

- Lames : Ocracé rosâtre sale pâle.

- Stipe : 3-5 x 0,3-0,5 cm, lisse à un peu rayé, subconcolore.

- Chair : rougeâtre pâle, inodore et sans saveur particulière.

- Spores : 9-10 x 7-8 μm , elliptiques à épines fines.

- Habitat : Assez ubiquiste.

- Région du monde : Tous les continents (espèce très commune).

Comestibilité : Comestible médiocre.

▪ Genre TRICHOLOMA (Fr.) Staude

• *Tricholoma album* (Sch. : Fr.) Kummer



Figure 26 : *Tricholoma album* (www.mycodb.fr)

Synonyme : Tricholome blanc

Description :

- Chapeau : 3-6 cm, convexe à plan ou peu régulier, flexueux, soyeux, blanc immuable ou vaguement ocracé.

- Lames : Blanches, peu serrées, irrégulières.

- Stipe : 5-7 x 0,5-0,8 cm, fragile, blanc pur.

- Chair : Blanche, odeur complexe diversement appréciée : faiblement fruitée, de jacinthe, farineuse... saveur âcre et brûlante et même un peu amère.

- Spores : 5-6,5 x 3-4 μm , elliptiques.

- Habitat : Feuillus acidophiles.

- Région du monde : Europe (espèce assez commune).

Comestibilité : **Toxique.**

- *Tricholoma auratum* (Fr.) Gillet



Figure 27 : *Tricholoma auratum* (www.mycodb.fr)

Synonymes : Tricholome doré ; « Bidaou »

Description :

- Chapeau : 8-15 cm, convexe et peu mamelonné, plus visqueux que squamuleux, marge jaune citrin et centre brun orangé.
- Lames : Peu serrées, jaune soufre.
- Stipe : 4-8 x 2-3 cm, assez trapu, blanc jaunâtre.
- Chair : Jaune vers l'extérieur, blanc jaunâtre au centre, odeur faible de farine, saveur agréable de noisette.
- Spores : 6-8 x 4-6 μm , elliptiques.
- Habitat : Pinèdes sablonneuses.
- Région du monde : Europe occidentale (espèce commune).

Confusions : *Tricholoma equestre*, *Tricholoma flavovirens* (espèces parfois considérées comme identiques par certains auteurs).

Comestibilité : **Toxique (mortel)**.

- *Tricholoma equestre* (L. : Fr.) Kummer = *Tricholoma flavovirens* (Pers. : Fries) Lundell



Figure 28 : *Tricholoma flavovirens* (www.mycodb.fr)

Synonymes : Tricholome (des) chevaliers ; Tricholome équestre ; « Bidaou » ; Canari ; Jaunet

Description :

- Chapeau : 5-8 cm, convexe puis plan-convexe et plus ou moins mamelonné, plus squamuleux que visqueux, jaune foncé vers la marge, plus jaune brun rougeâtre vers le centre.
- Lames : Assez serrées, jaune soufre.
- Stipe : 6-10 x 1-1,5 cm, un peu squamuleux, jaune.
- Chair : Jaune vif, odeur faible de farine, saveur douce.
- Spores : 6-8 x 4-5 μm , elliptiques.
- Habitat : Pinèdes sablonneuses.
- Région du monde : Europe occidentale (espèce peu commune).

Confusion : *Tricholoma auratum* (espèce parfois considérée comme identique par certains auteurs).

Comestibilité : **Toxique (mortel)**.

- *Tricholoma giganteum* Masee = *Macrocybe gigantea* (Masee) Pegler & Lodge

Synonyme : Nioh shimeji (Japon)

Description :

- Chapeau : 30-35 cm, convexe, blanc puis grisâtre, plus pâle vers la marge, glabre et lisse, souvent fissuré.

- Lames : Serrées, jaune paille.

- Stipe : 15-18 × 6 cm, cylindrique, concolore.

- Chair : Blanche, odeur d'amande amère.

- Spores : 5,7-7,5 × 4,0-5,3 μm, ovoïdes.

- Région du monde : Asie (espèce peu commune).

Comestibilité : Sans intérêt.

- *Tricholoma lobayense* Heim = *Macrocybe lobayensis* (R. Heim) Pegler & Lodge

Description :

- Chapeau : 6- 20 cm, convexe à aplati, blanc pur à ivoire, glabre, lisse puis se fissure.

- Lames : Serrées, crème avec des teintes roses.

- Stipe : 5-15 × 1.5-3 cm, cylindrique, ocracé se décolorant en gris pâle.

- Chair : Blanche, odeur d'amande amère, saveur farineuse.

- Spores : 5,5-6,7 × 3,5-4,3 μm, ovoïdes.

- Région du monde : Asie (espèce peu commune).

Comestibilité : Sans intérêt.

- *Tricholoma matsutake* (Ito & Imai) Singer = *Tricholoma caligatum* var. *nauseosum* (Blytt) M. Bon



Figure 29 : *Tricholoma matsutake* (www.ambmuggia.it)

Synonymes : Mastutake ; Champignon des pins

Description :

- Chapeau : 15-25 cm, charnu, convexe, couvert de larges squames brunâtres sales sur fond ocracé pâle au centre et de fibrilles brunâtres pâles sur fond blanchâtre vers la marge.

- Lames : Serrées, blanchâtres à crème pâle.

- Stipe : 15-20 x 2-4 cm, blanc au dessus d'un anneau blanchâtre large et membraneux, fibrilleux ou squamuleux de brunâtre sale en dessous.

- Chair : Blanche, odeur aromatique écœurante.

- Spores : 6,5-8,5 x 5-6,5 µm, elliptiques.

- Habitat : Pins.

- Région du monde : Asie (espèce rare).

Comestibilité : Comestible un peu euphorisant (très recherché au Japon).

- *Tricholoma mongolicum* S. Imai

Description :

- Chapeau : jusqu'à 15 cm, convexe puis élargi, surface glabre, blanc pur puis légèrement brunâtre.

- Lames : Adnées, d'un blanc pur.

- Stipe : 2-7 cm, épais, blanc pur.

- Chair : Blanche, odeur et saveur douce.

- Spores : 7.5-10 x 5-6 µm, elliptiques.

- Habitat : Champs.

- Région du monde : Asie (Mongolie).

Comestibilité : Sans intérêt.

- *Tricholoma orirubens* Quélet



Figure 30 : *Tricholoma orirubens* (www.mycodb.fr)

Synonymes : Tricholome à marge rouge ; Tricholome à marge rougissante

Description :

- Chapeau : 6-10 cm, assez charnu, convexe, fibrilleux à pelucheux, brun noirâtre plus sombre au centre sur fond blanc rosé.

- Lames : Peu serrées, blanches à grisâtres, rosissant sur l'arête.

- Stipe : 5-8 x 1-1,5 cm, fibrilleux, blanc, base parfois tachée de bleu ou un peu rosissante, extrême base jaunâtre ou bleu vert par le mycélium.

- Chair : Blanche, rougeâtre à l'extrême base du pied, odeur et saveur fruitée mêlée de farine.

- Spores : 5,5-6,5 x 4,5-5 µm, elliptiques à ovoïdes.

- Habitat : Feuillus (hêtres, charmes).

- Région du monde : Europe ; Amérique du Nord (espèce assez commune).

Comestibilité : Bon comestible.

- *Tricholoma pardinum* (Pers.) Quélet = *Tricholoma tigrinum* (Schaeff.) P. Kum. = *Tricholoma pardolatum* Herink & Kotl.



Figure 31 : *Tricholoma pardinum* (www.mycodb.fr)

Synonyme : Tricholome tigré

Description :

- Chapeau : 15-20 cm, charnu un peu tronçonné, convexe, gris ocracé couvert d'écailles brun noirâtre, disposées en cercles concentriques sur fond blanc grisâtre.

- Lames : Blanchâtres.

- Stipe : Ventru, 10-15 x 4-6 cm, blanc grisâtre pâle.

- Chair : Blanchâtre, odeur farino-terreuse.

- Spores : 9-12 x 6-7 μm , ovoïdes à elliptiques.

- Habitat : Hêtraies sapinières.

- Région du monde : Europe occidentale (espèce assez commune).

Confusions : *Tricholoma terreum*, *Tricholoma portentosum*

Comestibilité : **Toxique.**

- *Tricholoma saponaceum* (Fr. : Fr.) Kummer



Figure 32 : *Tricholoma saponaceum* (www.mycodb.fr)

Synonyme : Tricholome à odeur de savon

Description :

- Chapeau : 10-15 cm, charnu, bombé à largement mamelonné, lisse puis un peu rimeux, gris brun pâle, brunâtre bronzé avec des tons verdâtres ou jaunâtres.

- Lames : Adnées à échancrées, peu serrées, assez épaisses, blanchâtres avec des reflets glauques ou jaunâtres.

- Stipe : 8-12 x 1-2,5 cm, un peu fusiforme et atténué à la base, plus pâle que le chapeau ou blanchâtre avec parfois la base rose.

- Chair : Blanche, rosissant à la base du pied, odeur peu agréable de savon, saveur douce.

- Spores : 6-7 x 3,5-4,5 μm , elliptiques ou subovoïdes.

- Habitat : Ubiquiste à tendance silicole.

- Région du monde : Europe ; Amérique du Nord (espèce commune).

Comestibilité : Comestibilité douteuse.

- *Tricholoma ustale* (Fr. : Fr.) Kummer



Figure 33 : *Tricholoma ustale* (www.mycodb.fr)

Synonyme : Tricholome brûlé

Description :

- Chapeau : 5-10 cm, convexe puis étalé, brun châtain, plus foncé au centre et beige ochracé à la marge.
- Lames : Echancrées assez serrées, crème se tachant de roussâtre à partir de l'arête.
- Stipe : 5-10 x 1-1,5 cm, blanc puis envahi de fibrilles brun roussâtre à partir de la base.
- Chair : Epaisse, dure, blanche, odeur non farineuse (de vernis ?), saveur un peu amère.
- Spores : 6-8 x 4-5,5 μm , elliptiques.
- Habitat : Feuillus.
- Région du monde : Europe ; Amérique du Nord (espèce commune).

Confusion : *Tricholoma ustaloides*

Comestibilité : Comestible médiocre (suspect).

- *Tricholoma venenatum* G.F. Atk

Description :

- Chapeau : 2,5-7 cm, convexe, plat, blanc, couvert de fibres brunes.
- Lames : Assez serrées, blanche.
- Stipe : 3-6 x 1-2 cm, blanc à chamois, devenant terne avec l'âge.
- Chair : Blanche, odeur et saveur farineuse.
- Spores : 7.5-8.5 x 5-7 µm, elliptiques.
- Habitat : Conifères.
- Région du monde : Ouest des Etats-Unis (espèce commune).

Comestibilité : **Toxique.**

▪ Genre FLOCCULARIA Pouzar

- *Floccularia luteovirens* (Alb. & Schw. : Fr.) Pouzard = *Floccularia straminea* (P. Kummer) Pouzard = *Armillaria luteovirens* (A. e S. ex Fr.) Gill)



Figure 34 : *Floccularia luteovirens* (www.mycodb.fr)

Synonymes : Yellow Mushroom ; Golden Mushroom ; Ser Sha (Tibet)

Description :

- Chapeau : 6-10 cm, convexe, revêtement formé de squamules jaunâtres disposées en cercles concentriques sur fond glauque olivâtre.

- Lames : Adnées à émarginées, assez serrées, blanchâtres avec des tons citrins.

- Stipe : 8-10 x 1-2 cm, blanc en haut, pelucheux de jaunâtre sous une zone annulaire.

- Chair : Blanche à jaunâtre, saveur douce à amarescente.

- Spores : 6-8 x 4-5 μ m, elliptiques.

- Habitat : Steppes, prairies thermophiles, sous-bois secs.

- Région du monde : Europe, Amérique du Nord ; Asie (espèce rare).

Comestibilité : Comestible (très consommé au Tibet).

▪ Genre CATATHELASMA Lovej

- *Catathelasma imperiale* (Fr.→ Quélet) Singer = *Biannularia imperialis* (Quél.) Peck = *Armillaria imperiale* Fr.



Figure 35 : *Catathelasma imperiale* (www.mycodb.fr)

Synonyme : Armillaire impériale

Description :

- Chapeau : 15-20 cm, massif, convexe, marge enroulée fibrilleuse, brun roussâtre, parfois taché de sombre.

- Lames : Epais, décurrentes, assez serrées, blanchâtres.

- Stipe : 10-15 x 3-5 cm, ventru et massif, anneau double, brunâtre pâle, ocre orangé.

- Chair : Dure, blanche, odeur farineuse ou de pain frais, saveur acerbe.

- Spores : 12-15 x 5,5-7 μm , fusiformes.

- Habitat : Conifères.

- Région du monde : Europe ; Amérique du Nord (espèce peu commune).

Comestibilité : Comestible.

- *Catathelasma ventricosa* (Peck) Singer



Figure 36 : *Catathelasma ventricosa* (www.mushroomexpert.com)

Description :

- Chapeau : 7-20 cm, convexe, blanc terne puis grisâtre, lisse, fibrilles.
- Lames : Décurrentes, blanches.
- Stipe : 5-15 x 2,6-6 cm, robuste, blanchâtre à brun jaunâtre, double anneau.
- Chair : Epaisse, dure, blanche, odeur de concombre, saveur désagréable.
- Spores : 9-12 x 4-6 μm , elliptiques.
- Habitat : Conifères.
- Région du monde : Amérique du Nord ; Sud-Ouest de la Chine (espèce commune).

Comestibilité : Bon comestible.

▪ Genre *LEUCOPAXILLUS* Boursier

- *Leucopaxillus albissimus* (Peck) Singer = *Leucopaxillus cerealis* (Lasch : Fr.)



Figure 37 : *Leucopaxillus cerealis* (www.mycodb.fr)

Description :

- Chapeau : 5-8 cm, convexe, revêtement subtomenteux puis ridé ou aréolé vers le centre, blanc pur.
- Lames : Moyennement serrées, fourchues ou anastomosées, blanches.
- Stipe : 4-6 x 0,6-1,2 cm, un peu bulbeux, lisse, blanc.
- Chair : Blanche, odeur faible un peu aromatique, saveur amère et de farine.
- Spores : 6-7,5 x 4,5-5 μm , ovoïdes à largement elliptiques.
- Habitat : Feuillus mêlés.
- Région du monde : Amérique du Nord (espèce très commune).

Confusion : *Leucopaxillus paradoxus*

Comestibilité : Sans intérêt.

- *Leucopaxillus gentianeus* (Quélet) Kotl. = *Leucopaxillus amarus* (Alb. & Schw. : Fr.) Kühner



Figure 38 : *Leucopaxillus amarus* (www.mycodb.fr)

Synonyme : Leucopaxille amer

Description :

- Chapeau : 8-12 cm, faiblement convexe ou plat, marge enroulée au début, strié, revêtement velouté avec une pruine blanche, brun roussâtre avec la marge plus claire.
- Lames : Serrées, étroites, adnées, blanches parfois tachées de roux.
- Stipe : 6-10 x 1-3 cm, cylindrique, blanc.
- Chair : Blanche, odeur farineuse, saveur très amère.
- Spores : 5-6 x 4-5 μm , subglobuleuses.
- Habitat : Conifères, landes à bruyères.
- Région du monde : Europe ; Amérique du Nord (espèce peu commune).

Comestibilité : Sans intérêt.

- *Leucopaxillus giganteus* (Leys. : Fr.) Singer



Figure 39 : *Leucopaxillus giganteus* (mycorance.free.fr)

Synonymes : Leucopaxille gigantesque ; Clitocybe géant

Description :

- Chapeau : 15-30 cm, profondément creusé en entonnoir, marge plus ou moins enroulée et lobée un peu cannelée et striée, revêtement mat parfois craquelé au centre, blanc puis ocracé avec l'âge.

- Lames : Pentues à décurrentes, peu serrées, blanches à crème.

- Stipe : 5-10 x 3-5 cm, lisse, trapu, blanc à crème.

- Chair : Blanche, odeur fongique agréable, un peu aromatique.

- Spores : 6-8 x 4-5,5 μm , lisses.

- Habitat : Prairies.

- Région du monde : Europe ; Amérique du Nord (espèce peu commune).

Comestibilité : Comestible médiocre.

▪ Genre LYOPHYLLUM Karsten

- *Lyophyllum connatum* (Schum.: Fr.) Singer



Figure 40 : *Lyophyllum connatum* (www.mycodb.fr)

Synonymes : Lyophylle en touffe ; Lyophylle conné

Description :

- Chapeau : 3-6 cm, convexe puis plat à déprimé, blanc pur, glacé.

- Lames : Adnées à un peu décurrentes, serrées, blanches.

- Stipe : 8-15 x 1-1,5 cm, blanc soyeux.

- Chair : Blanche, odeur et saveur herbacées (petits pois crus ?).

- Spores : 5,5-7 x 3,5-4 μm , lisses, elliptiques à ovoïdes.

- Habitat : En touffes denses dans les bois de feuillus, les parcs.

- Région du monde : Europe ; Amérique du Nord (espèce assez commune en région montagnarde).

Confusion : *Clitocybe phyllophila*

Comestibilité : Comestible en petite quantité.

- *Lyophyllum decastes* (Fr. : Fr.) Singer = *Lyophyllum aggregatum* (Schaeff.) Kühner



Figure 41 : *Lyophyllum decastes* (www.mycodb.fr)

Synonymes : Tricholome en touffes ; Tricholome agrégé ; Lyophylle agrégé ; Hatakeshimeji (Japon)

Description :

- Chapeau : 6-10 cm, convexe puis plat, lisse, brun ocracé à brunâtre sale.
- Lames : Adnées, assez serrées, fines, blanches à ocracées.
- Stipe : 6-15 x 1-2 cm, fibrilleux, blanchâtre.
- Chair : Blanche, immuable, odeur un peu subfarineuse, saveur faible de petits pois crus.
- Spores : 5 x 6 µm, lisses, rondes.
- Habitat : En touffes sur les souches dans les bois de feuillus, jardins.
- Région du monde : Europe ; Amérique du Nord ; Asie (Japon) (espèce commune).

Confusion : *Entoloma lividum*

Comestibilité : Comestible passable.

- *Lyophyllum shimeji* (Kawam.) Hongo



Figure 42 : *Lyophyllum shimeji* (kinoko-ya.sakura.ne.jp)

Synonyme : Hon-shimeji (Japon)

Description :

- Chapeau : 2-8 cm, convexe, lisse, marge incurvée, gris foncé puis gris-brun à gris clair.

- Lames : Décurrentes, blanches à crème.

- Stipe : 3 x 8 cm, blanc, cylindrique.

- Chair : Blanche, épaisse.

- Spores : 4-6 μm , lisses.

- Habitat : En touffes denses sous les chênes et les pins.

- Région du monde : Chine ; Japon (espèce très commune).

Comestibilité : Bon comestible.

▪ Genre CALOCYBE Kühner ex Donk

- *Calocybe gambosa* (Clus. : Fr.) Singer ex Donk = *Tricholoma georgii* auct. = *Calocybe georgii* (L.) Kühner ss auct.



Figure 43 : *Calocybe gambosa* (www.mycodb.fr)

Synonymes : Tricholome ou Mousseron de la Saint Georges ; Mousseron de printemps ; Mousseron vrai

Description :

- Chapeau : 6-12 cm, charnu, convexe et bombé, marge un peu enroulée au début, revêtement glabre, blanc à crème ocracé en séchant.

- Lames : Etroites et serrées, émarginées, blanches à crème.

- Stipe : 5-8 x 1-2,5 cm, trapu, blanc à crème.

- Chair : Blanche à crème, ferme, odeur fongique et de farine fraîche, saveur acidulée.

- Spores : 5-7 x 2,5-3,5 µm, elliptiques.

- Habitat : Bois, haies, dunes fixées.

- Région du monde : Europe ; Amérique du Nord (espèce commune).

Confusions : *Entoloma lividum*, *Inocybe patouillardii*

Comestibilité : Comestible très réputé.

▪ Genre *TERMITOMYCES*

- *Termitomyces mammiformis* Heim = *Termitomyces mammiformis*
f. albus Heim

Description :

- Chapeau : 6-7 cm, d'abord hémisphérique puis conique à fortement convexe, enfin, souvent pointu au sommet, marge incurvée, sinueuse, marron très foncé surtout au centre, ponctué de pustules farineuses concentriques fugaces.

- Lames : Echancrées, serrées, assez larges, minces, blanc carné sale.

- Stipe : 10 × 0,7-1,2 cm, fibreux, plein, blanc, légèrement, se prolongeant en pseudorhize cylindrique, très fragile, anneau fugace, subsistant sur le pied sous forme de débris appendiculés, blanc.

- Chair : Ferme, cassante, blanche, odeur agréable de levain, goût agréable de noisette.

- Spores : 5-6 x 2-3 µm, elliptiques.

- Habitat : Symbiotique, obligatoirement associé aux termites, sur termitière ; forêt dense sèche, plantation.

- Région du monde : Afrique de l'Ouest (espèce commune).

Comestibilité : Comestible.

- *Termitomyces microcarpus* (Berk. & Br.) Heim



Figure 44 : *Termitomyces microcarpus* (Eyi Ndong *et al.*, 2011)

Description :

- Chapeau : 1-1.5 cm, plano-conique; marge incurvée ou droite, lisse, blanc pur à crème.
- Lames : Libres, peu serrées, inégales, blanches.
- Stipe : 1-4 × 0,1-0,2 cm, cylindrique, droit, fibreux, souvent un peu torsadé, non prolongé en pseudorhize, blanc pur.
- Chair : Très mince, fibreuse, blanche, odeur faible, goût agréable.
- Spores : 5-6 x 4-5 µm, elliptiques.
- Habitat : Symbiotique, obligatoirement associé aux termites, sur termitière ; forêt dense sèche, plantation.
- Région du monde : Afrique de l'Ouest ; Sri Lanka (espèce commune).

Comestibilité : Comestible.

- *Termitomyces heimii* Natarajan

Description :

- Chapeau : 10 cm, lisse, convexe puis plat, marge incurvée, blanc, gris au centre, puis brúnatre.

- Lames : Blanc devenant rose.

- Stipe : 19 × 1,5 cm, fibreux, blanc, légèrement, se prolongeant en pseudorhize cylindrique, anneau.

- Chair : Blanche.

- Spores : 7-8,5 x 4,5-6,5 µm, lisses.

- Habitat : Symbiotique, obligatoirement associé aux termites, sur termitière ; forêt dense sèche, plantation.

- Région du monde : Asie (espèce commune).

Comestibilité : Comestible.

- *Termitomyces albuminosus* (Berk.) Heim = *Termitomyces eurrhizus* (Berk.) Heim

Description :

- Chapeau : 11-18 cm, plan, convexe, à large mamelon, glabre, blanc teinté de rougeâtre.

- Lames : Blanc teinté de rougeâtre.

- Stipe : 7-16 × 1-1,5 cm, fusiforme, blanc, velouté, se prolongeant en pseudorhize cylindrique.

- Chair : Blanche.

- Spores : 6,5- 8 x 4-5,6 µm, elliptiques.

- Habitat : Symbiotique, obligatoirement associé aux termites, sur termitière ; forêt dense sèche, plantation.

- Région du monde : Asie (Chine) (espèce commune).

Comestibilité : Comestible.

I.3. Myciculture et extraction des métabolites

I.3.1. Culture des champignons

Pendant longtemps, l'unique manière d'obtenir des champignons étaient de les récolter dans leur milieu naturel. Des techniques de cultures existent aujourd'hui, à des fins alimentaires, industrielles et médicales.

Tout d'abord, la culture des mycéliums peut se réaliser sur deux milieux différents :

- Sur un milieu solide : Les rhizomorphes s'étendent sur une surface solide ou semi-solide. La croissance des hyphes mycéliennes dépend des conditions particulières de température, de pH et de la composition du milieu. Par exemple, le *Tricholoma matsutake* se développe préférentiellement sur un milieu granitique et riche en perlite (Lee *et al.*, 2006), tandis que le support d'*Armillaria mellea* est composé de glucose, d'agar et de peptone (Gao *et al.*, 2009). D'autres espèces se cultivent sur des céréales (paille de blé...).

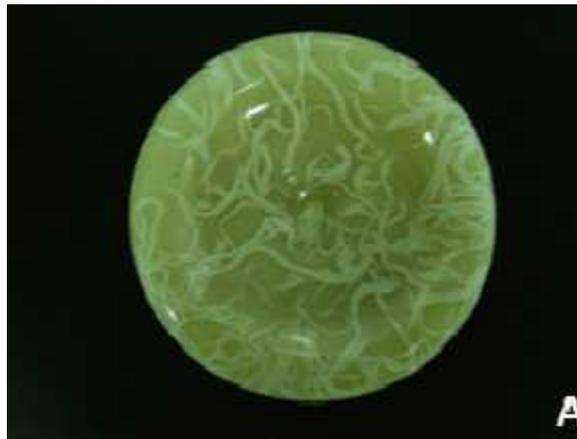


Figure 45 : Rhizomorphes d'*Armillaria mellea* sur gélose (Gao *et al.*, 2009)

- En milieu liquide : Le mycélium est mis en suspension dans un liquide composé de nutriments essentiels (composés glucidiques, azote, sels minéraux), à une température et un pH optimal pendant quelques semaines. Les récipients contenant le milieu peuvent être des erlenmeyers, des bioréacteurs (fermenteurs air lift...).

Sans agitation du milieu, on parle de « standing liquid culture » et avec agitation, de « méthode des flacons agités » ou « shake flask ».

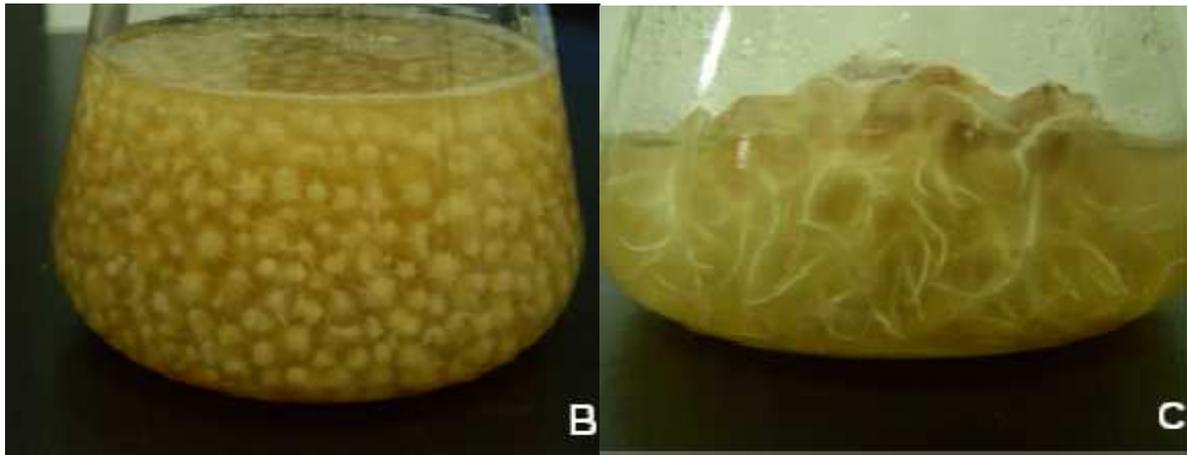


Figure 46 : Cultures de mycélium d'*Armillaria mellea* en milieu liquide (B : « Méthode des flacons agités » ; C : Méthode sans agitation) (Gao *et al.*, 2009)

Le faible coût représenté par ces deux techniques est très avantageux pour les industries alimentaires et pharmaceutiques.

L'autre méthode employée pour cultiver en masse les champignons est la production de sporophores après inoculation de mycélium dans un milieu naturel ou artificiel.

C'est ainsi que des mycélium de *Tricholoma matsutake* introduits dans une forêt de pins au Japon (Lee *et al.*, 2007) et des mycélium d'*Armillaria mellea* introduits dans la sciure (Shim *et al.*, 2006) forment en premier lieu une pelote de mycélium qu'on appelle le primordium, ébauche du futur sporophore.



Figure 47 : Sporophores d'*Armillaria mellea* cultivés sur de la sciure (Shim *et al.*, 2006)

I.3.2. Extraction des composés actifs

Les composés actifs peuvent être extraits du mycélium souterrain (extraits mycéliens) ou des sporophores « frais ». L'emploi du mycélium pour extraire des composés actifs présente quelques avantages.

Tout d'abord, les mycéliums seraient plus riches en composés actifs que les sporophores. De plus, il exonère du risque de contamination des sporophores par les métaux lourds ou la radioactivité.

Enfin, l'utilisation du mycélium permettrait une meilleure biodisponibilité (Donatini, 2010).

Les sporophores ou les extraits mycéliens subissent une série de procédés tels que l'extraction par des solvants de polarité croissante (eau, méthanol, benzène...), le séchage par atomisation, la filtration, la lyophilisation, la centrifugation...

Cela conduit à des extraits bruts : aucune molécule n'a été isolée. Pour extraire les molécules, les chercheurs ont recours la majorité du temps à la chromatographie sur colonne ou la chromatographie en phase liquide à haute performance. L'analyse des spectres RMN et infrarouge permet d'identifier les substances actives.

Cultiver les espèces et en extraire des composés représentent les premières étapes dans l'étude des propriétés biologiques et de la toxicité des champignons.

Quelles propriétés possèdent les espèces de la famille des Tricholomatacées ?

II. PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES ET TOXICITÉ DES TRICHOLOMATACÉES

II.1. Propriétés biologiques

II.1.1. Propriétés antimicrobiennes

II.1.1.1. Propriétés antibactériennes

Actuellement, les bactéries sont de plus en plus résistantes aux antibiotiques. Certaines populations acquièrent des gènes de résistance et sont capables de s'opposer à l'action des antibiotiques. De plus en plus de sujets hébergent des bactéries résistantes. Ces dernières années, peu de nouveaux antibiotiques ont été développés et commercialisés.

Depuis longtemps, les champignons sont connus comme étant une source potentielle de molécules antimicrobiennes. La pénicilline, découverte dans les années 1930 par Sir Alexander Fleming, provient d'un champignon microscopique : le *Penicillium notatum*.

Les cellules à la surface du mycélium des macromycètes sécrètent des substances antibactériennes permettant aux champignons de se protéger des agressions extérieures.

Les travaux de recherche portent sur des extraits bruts ou des composés purifiés. Le plus souvent, le pouvoir antibactérien des macromycètes est étudié *in vitro* sur des souches bactériennes standardisées (ex : *Bacillus subtilis* ATCC6633...). Ces souches ont une croissance rapide et sont sensibles à de nombreux antibiotiques.

II.1.1.1.1. Activité d'extraits bruts

Avant d'isoler les molécules des champignons, l'activité antibactérienne d'extraits fongiques est étudiée.

Les premières études publiées dans les années 1940 ont montré que des extraits aqueux de *Clitocybe nebularis* possédaient des activités bactériostatiques *in vitro* sur *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* et *Mycobacterium phlei* (Ehrenberg et

al., 1946a), ainsi que sur *Brucella abortus*, agent de la brucellose humaine (Ehrenberg *et al.*, 1946b).

Ces dernières années, les chercheurs se penchent sur l'activité antibactérienne des champignons du genre *Clitocybe*. Des extraits méthanoliques de *Clitocybe alexandri* ont montré des activités sur *Bacillus subtilis* comparables à des antibiotiques de référence (acide nalidixique, ampicilline...) et à moindre titre sur *Enterobacter aerogenes* et *Escherichia coli* (Solak *et al.*, 2006). Le « Tête de moine » (*Clitocybe geotropa*) s'oppose à la croissance des espèces *Bacillus subtilis* et *Bacillus cereus* (Kalyoncu & Oskay, 2008).

En 2006, Mercan *et al.* publient un article exposant l'activité marquée d'un extrait éthanolique de *Lepista nuda* sur *Micrococcus luteus* et *Micrococcus flavus*, bactéries présentes sur le sol, dans l'eau et sur la peau de l'homme. Bien que considérées comme non pathogènes, elles peuvent entraîner des infections graves chez des sujets immunodéprimés. Des cas d'endocardites à *Micrococcus luteus* sur prothèses valvulaires sont décrits dans la littérature (Dürst *et al.*, 1991).

II.1.1.1.2. Activité de composés purifiés

Dans les années 1950, suite à l'activité d'extraits aqueux de *Clitocybe nebularis*, la **nébularine** est isolée. Il s'agit d'un nucléotide dérivé de l'adénosine constitué d'un cycle pyrimidine associé à un cycle imidazole et qui possède les mêmes propriétés antibactériennes que les extraits aqueux du *Clitocybe* nébuleux (Lofgren & Luning, 1953).

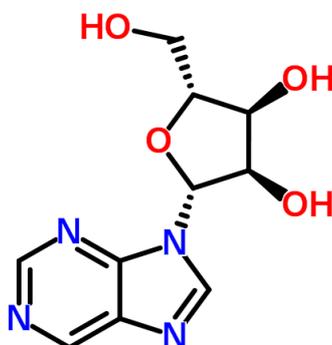


Figure 48 : Structure chimique de la nébularine (www.chemspider.com)

Autre composé extrait du *Clitocybe nebularis*, le **2,4 diphénylbut-2-éanal** est l'un des nombreux aldéhydes volatils responsables de l'odeur aromatique de ce champignon (Rapior *et al.*, 2003). Il possède une activité antibactérienne sur *Bacillus subtilis* et *Bacillus brevis* (Pang *et al.*, 1994).

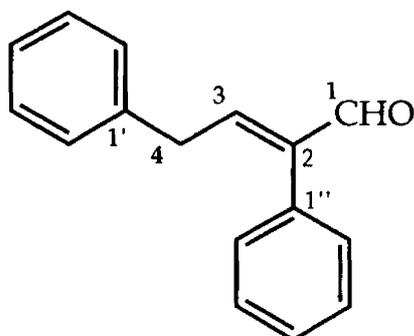
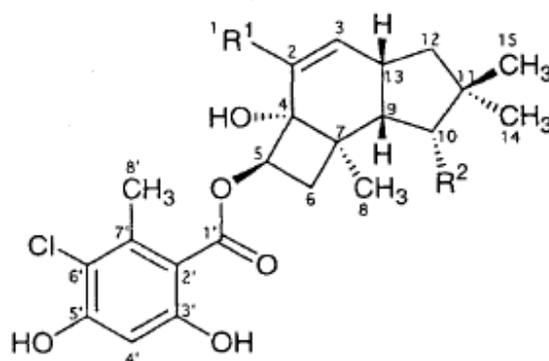


Figure 49 : Structure chimique du 2,4 diphénylbut-2-éanal (Pang *et al.*, 1994)

Des substances sesquiterpéniques, les **melleolides** sont isolés dans les années 1980 à partir d'extraits mycéliens d'*Armillaria mellea* (Donnelly *et al.*, 1985). Le **4-O-methylmelleolide** et le **judéol** sont actifs sur certaines bactéries Gram + dont *Bacillus subtilis* et *Staphylococcus aureus*, tout comme les **melleolides B** et **D** (Arnone *et al.*, 1986) et le **melleolide K** (Momose *et al.*, 2000).



1: R¹= CHO, R²=H

Figure 50 : Structure chimique du melleolide K (Momose *et al.*, 2000).

L'**acide armillarique**, isolé en 1990, possède lui aussi une activité antibactérienne sur les Gram + (Obuchi *et al.*, 1990).

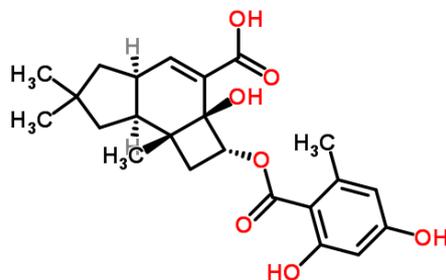


Figure 51 : Structure chimique de l'acide armillarique (www.chemspider.com)

Dans les années 2000, d'autres molécules sont découvertes : la **concavine** du *Clitocybe concava*, le **10-hydroxy-isovelleral** et l'**acide hydrogrammique** du *Clitocybe hydrogramma* sont actifs sur *Bacillus subtilis* et *Bacillus cereus* (Arnone *et al.*, 1997 et 2005). Les **trichomycines A** et **B**, issus d'une nouvelle espèce australienne de *Tricholoma* (*Tricholoma sp. AUI*) inhibent la croissance de *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus* (Ovenden *et al.*, 2005).

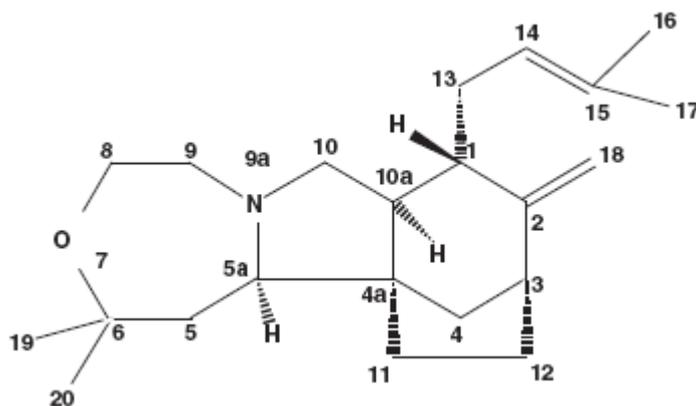


Figure 52 : Structure chimique de la concavine (Arnone *et al.*, 1997)

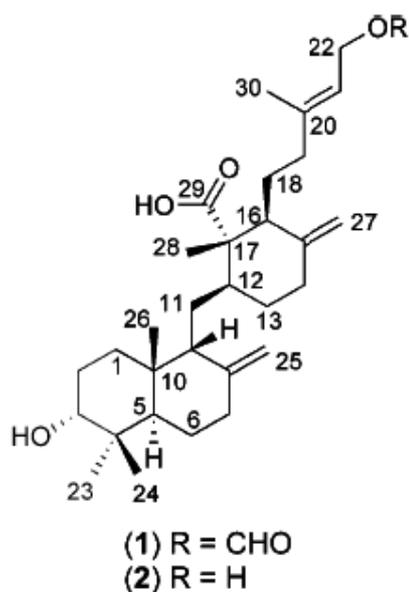


Figure 53 : Structure chimique des trichomycines A (1) et B (2) (Ovenden *et al.*, 2005)

Ces dernières années les chercheurs orientent leurs recherches sur de nouvelles molécules capables d'inhiber le développement de bactéries résistantes.

En effet, les bactéries multi-résistantes aux antibiotiques sont responsables d'infections nosocomiales dans des services accueillant des patients fragilisés (10% des infections nosocomiales dans les services de réanimation).

Acinetobacter baumannii est fortement résistant aux β -lactames, aminosides, quinolones, ainsi qu'aux autres antibiotiques utilisés seuls ou en association.

Burkholderia cepacia est une bactérie phytopathogène (oignons, riz) d'intérêt industriel car elle est apte à produire des substances antibactériennes et antifongiques, à dégrader les déchets industriels et les pesticides. Cependant, elle peut se comporter comme agent pathogène chez des patients aux défenses immunitaires affaiblis. L'utilisation de liquides (solutés injectables, antiseptiques) ou de matériels contaminés (sondes, cathéters) peut provoquer des infections pulmonaires graves chez des patients atteints de granulomatose septique chronique ou de mucoviscidose. On parle alors de "syndrome *cepacia*".

En 2010, Schwan *et al.* sélectionnent *Leucopaxillus albissimus* parmi 330 champignons collectés. Ils en ont isolé le composé le plus actif : la **2-aminoquinoline**. L'activité antibactérienne *in vitro* est comparé à l'activité de la tétracycline, antibiotique s'étant révélé efficace contre ces bactéries. La concentration minimale inhibitrice (CMI) de la **2-aminoquinoline** est équivalente à celle de la tétracycline pour *Burkholderia cepacia* et

deux fois inférieure pour *Burkholderia cenocepacia*. Elle est cependant supérieure à celle de la pipéracilline, de la ceftazidime et de l'association triméthoprim-sulfaméthoxazole. De plus, les résultats de CMI sur d'autres souches de *Burkholderia* démontrent que la **2-aminoquinoline** possède une activité antibactérienne modérée, donc un potentiel limité pour le développement commercial (Schwan *et al.*, 2010).

Tableau 1 : Concentrations minimales inhibitrices de la 2-aminoquinoline et de quatre antibiotiques sur différentes souches bactériennes (d'après Schwan *et al.*, 2010)

| Espèce | Souche | CMI (en µg/mL) | | | | |
|---------------------------------|------------|------------------|--------------|---------------|-------------|-------------------------------|
| | | 2-aminoquinoline | tétracycline | pipéracilline | ceftazidime | sulfaméthoxazole-triméthoprim |
| <i>Burkholderia cepacia</i> | ATCC 25416 | 32 | 32 | 1 | 1 | 0.5 |
| <i>Burkholderia cenocepacia</i> | J2315 | 16 | 64 | | | |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | UWL | 128 | 0,5 | | | |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | ATCC 19606 | 128 | 2 | | | |

II.1.1.2. Propriétés antivirales

II.1.1.2.1. Inhibition de la transcriptase inverse du VIH₁

Les propriétés antivirales des macromycètes et plus particulièrement des espèces de la famille des Tricholomatacées sont modestes. Faute d'études ou de véritables propriétés, les quelques expériences réalisées l'ont été sur la transcriptase inverse du VIH₁. Ainsi, sont regroupées dans le tableau ci-dessous les CI₅₀ de quelques composés obtenues après des essais *in vitro*.

Tableau 2 : Inhibition de l'activité de la transcriptase inverse du VIH₁ *in vitro* par cinq molécules d'origine fongique

| Molécules | Inhibition d'activité de la transcriptase inverse du VIH ₁ <i>in vitro</i> (CI ₅₀ en µM) | Références bibliographiques |
|--|--|-----------------------------|
| lyophiline | 0,0079 | Lam & Ng., 2001 |
| LAP | 0,0052 | Lam & Ng., 2001 |
| Trichogine | 0,083 | Guo <i>et al.</i> , 2005 |
| laccase du <i>Tricholoma giganteum</i> | 2,2 | Wang & Ng, 2004 |
| laccase du <i>Tricholoma mongolicum</i> | 0,65 | Li <i>et al.</i> , 2010 |

La **lyophiline** et la ***Lyophyllum antifungal protein (LAP)*** sont extraites du *Lyophyllum shimeji*. Leur action n'est pas complètement élucidée, mais on sait que l'activité est proche de celle des protéines inactivant les ribosomes (PIR) des angiospermes, comme la ricine par exemple. En fait, ce sont des N-glucosidases qui, en libérant une base nucléotidique de l'ARNr, rendent le ribosome incapable d'assurer la synthèse protéique (Rappuoli & Montecucco, 1997). Leur activité sur la transcriptase inverse est supérieure à celle des angiospermes et des autres Tricholomatacées.

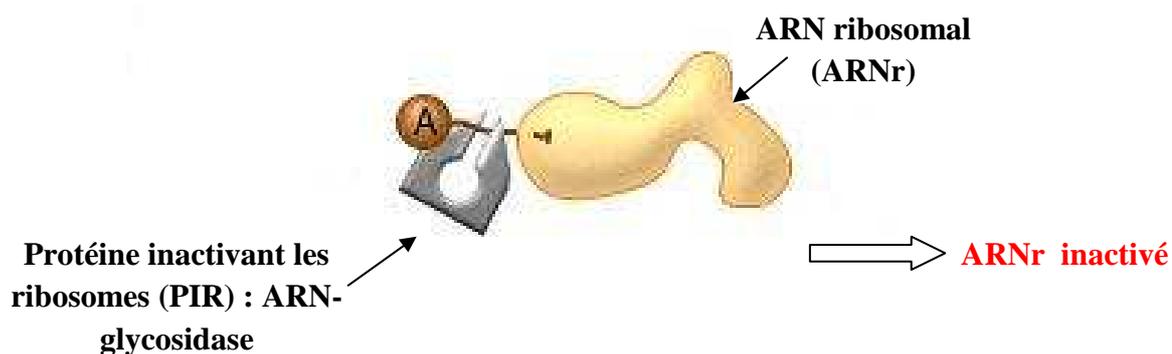


Figure 54 : Schéma simplifié du principe d'action des Protéines Inactivant les Ribosomes
(www.glycoforum.gr.jp)

Cependant, il faut nuancer les résultats obtenus. Les essais sont réalisés avec des kits d'essais standardisés (Eberle & Seibl, 1992), les résultats varient donc entre le genre d'essai employé, la lignée de cellules utilisée et le laboratoire chargé de l'épreuve. De plus, il n'y a pas de rapport établi entre la sensibilité *in vitro* du VIH aux molécules fongiques et l'inhibition de la réplication du VIH chez l'humain ou la réponse clinique au traitement.

II.1.1.2.2. Action sur d'autres virus

Le clitocye nébuleux est l'une des rares espèces de Tricholomatacées à avoir fait l'objet de recherches pour ses propriétés antivirales.

La **nébularine** inhibe le développement *in vitro* du virus de la grippe (*Influenzae virus* de type B). En 1955, Tamm *et al.* inoculent la souche B/Lee/40 de l'*Influenzae virus* à des œufs de poule embryonnés. Les résultats montrent une forte inhibition de l'activité du virus sans sélectivité apparente.

L'**acide nébularique A** est virostatique vis-à-vis du virus Coxsackie B et de l'Enterovirus, virus pouvant causer de graves symptômes comme la myocardite (Kim *et al.*, 2001 et Kemami, 2006).

Enfin, des extraits bruts de *Lepista nebularis* sont actifs *in vitro* contre les virus de l'Herpès (HSV1 et HSV2), de la stomatite vésiculeuse (VSV) et de la poliomyélite (Poliovirus) (Autrou *et al.*, 1993). De la même manière, parmi 121 espèces de Basidiomycètes, le clitocye inversé (*Lepista inversa*) est celui qui possède la plus grande activité antivirale *in vitro* sur ces virus (Amoros *et al.*, 1997).

II.1.1.3. Propriétés antifongiques

Les champignons macroscopiques peuvent inhiber la croissance des champignons microscopiques malgré leurs appartenances respectives au règne fongique. L'intérêt qui leur est porté est d'autant plus grand qu'il commence à apparaître des résistances aux

antifongiques. Les macromycètes renferment des molécules actives contre certaines levures ou phytopathogènes.

Parmi ces molécules, la **lyophiline**, la ***Lyophyllum antifungal protein* (LAP)** et la **trichogine** sont actives sur l'espèce *Botryosphaeria berengeriana* (appelée aussi *Physalospora piricola*), phytopathogène entraînant la pourriture de certains fruits comme les poires ou les pommes (Lam & Ng., 2001). La **trichogine**, extraite du *Tricholoma giganteum*, exerce aussi une activité antifongique sur d'autres phytopathogènes : *Fusarium oxysporum* et *Mycosphaerella arachidicola*. Ces espèces ne présentent pas de grand danger pour l'homme et les animaux, à l'exception de *Fusarium oxysporum*, qui peut se retrouver dans les denrées alimentaires et provoquer des nausées, des vomissements et des douleurs gastriques. Son mécanisme d'action n'est pas élucidé (Guo *et al.*, 2005).

Le **2,4 diphénylbut-2-éanal**, décrit auparavant pour ses propriétés antibactériennes, est actif sur *Paecilomyces variotii*, un autre phytopathogène retrouvé dans les murs, papiers peints ou tapis des foyers, qui peut causer des affections ophtalmiques et sinusiennes chez des sujets immunocompétents et envahir le cœur et les reins chez des sujets immunodéprimés (Pang *et al.*, 1994).

Les levures du genre *Candida*, dont l'espèce la plus courante est *Candida albicans*, serait la cible des **melleolides** (Momose *et al.*, 2000) et de l'**acide armillarique** (Obuchi *et al.*, 1990). Un extrait éthyl-acétate de *Clitocybe alexandri* possède aussi une activité antifongique sur *Candida albicans*. Les mesures des zones d'inhibition sur boîte de Pétri autour de ses deux souches sont légèrement inférieures à celles de la nystatine, l'antifongique de référence dans l'étude de Solak *et al.*, 2006.

Les protéinases aspartiques sécrétées (secreted aspartic proteases ou SAPs) constituent un facteur de virulence de *Candida albicans*. Elles permettent à la levure d'adhérer et d'envahir la peau et les muqueuses lorsque le contrôle de l'infection fongique n'est pas assuré par le système immunitaire. Cela entraîne des candidoses oropharyngées, vaginales, voire systémiques (Baldo *et al.*, 2007).

Elles se divisent en deux sous-familles : les SAPs 1 à 3 contribuent aux processus d'adhérence et d'invasion de la peau et des muqueuses et les SAPs 4 à 6 jouent un rôle dans les candidoses systémiques et favoriseraient l'interaction de la levure avec les cellules du système immunitaire.

Des équipes de recherche allemande ont étudié les propriétés antifongiques des **laccaridiones A et B** (Berg *et al.*, 2000 ; Falkensammer *et al.*, 2008). Ils ont utilisé des modèles de cellules endothéliales (hybridome de cellules de carcinome du poumon et cellules endothéliales de veine ombilicale) et de cellules épithéliales (lignée cellulaire cancéreuse HeLa), qu'ils ont mis en culture avec une colonie de *Candida albicans*. Mises en suspension dans le méthanol, les **laccaridiones A et B** inhibent l'adhésion de *Candida albicans* sur les cellules épithéliales respectivement de 35% et 56%. La **laccaridione B** inhibe l'adhésion de *Candida albicans* sur les cellules endothéliales de 66% et réduirait l'activité des deux sous-familles de SAPs. Potentiellement, ces deux molécules représentent une nouvelle classe de drogues antifongiques ciblant l'adhérence de *Candida albicans* aux cellules sans détruire la levure.

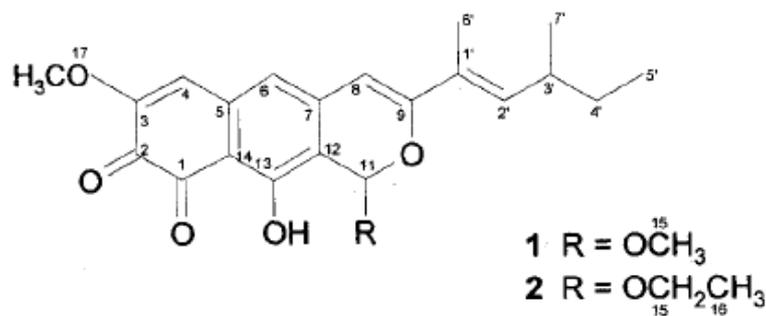


Figure 55 : Structure chimique de la laccaridione A (1) et de la laccaridione B (2) (Berg *et al.*, 2000)

II.1.2. Propriétés antiparasitaires et insecticides

Par définition, les parasites sont des organismes qui vivent aux dépend d'autres organismes. Ainsi, ils peuvent coloniser l'homme, les animaux, les plantes ou même les champignons. Ils regroupent aussi bien des êtres unicellulaires microscopiques, des vers ou des insectes. Ce sont très souvent des agents pathogènes.

II.1.2.1. Activité amoebicide

Tout d'abord, *Entamoeba histolytica* est l'agent responsable de l'amibiase, maladie déclenchant des diarrhées glairo-sanglantes parfois compliquées et qui peut s'avérer mortelle. La **nébularine** du clitocybe nébuleux inhibe la croissance *in vitro* de cet amibe ($CI_{50} = 0,82 \mu\text{M}$) en bloquant la synthèse de ses acides nucléiques (Das & Baer, 1991).

Utilisée à forte dose avec des inhibiteurs du transport de nucléosides (nitrobenzylthioinosine 5'-monophosphate, dilazep...), elle se révèle toxique pour les larves de *Schistosoma mansoni* infectant des souris (El Kouni *et al.*, 1987).

La **nébularine** semble active à la fois sur les protozoaires et sur les vers plats. Malgré cela, aucune étude depuis les années 1990 n'a confirmé l'étendue de cette action.

II.1.2.2. Activité molluscicide

La limace-banane (*Ariolimax columbianus*) est un gastéropode répandu sur la côte pacifique de l'Amérique du Nord. Mycophage, la limace ne se nourrit pourtant pas de l'espèce *Lepista flaccida*. En 2004, Wood *et al.* isolent de ce champignon la **clitolactone**, molécule halogénée qu'ils déposent sur des feuilles de laitues. Sur dix limaces, aucune ne consomme la feuille de laitue traitée. La **clitolactone** se révèle être un anti-appétant efficace qui éloigne les limaces sans les tuer.

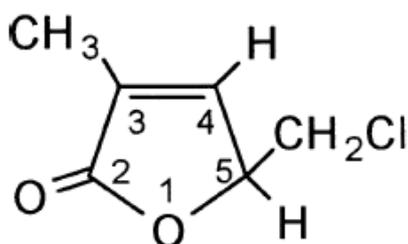


Figure 56 : Structure chimique de la clitolactone (Wood *et al.*, 2004)

II.1.2.3. Activité nématocide

Le nématode *Nippostrongylus brasiliensis* est un parasite gastro-intestinal exclusif du rat blanc. Son cycle de développement est identique à celui des parasites des genres *Necator* et *Ancylostoma*. L'infestation se fait par voie transcutanée. Les larves, après un passage pulmonaire, se retrouvent dans l'intestin et muent en adultes. Puis, les adultes se reproduisent. En général, les rats se déparasitent spontanément.

La **2-aminoquinoline**, isolée du *Leucopaxillus albissimus*, réduit de 50% la motilité des larves de quatrième stade, de 74% leur viabilité et de 52% leur passage au stade adulte (Pfister, 1988).

II.1.2.4. Activité insecticide

Les insectes ravageurs sont nuisibles pour la végétation et notamment pour les cultures agricoles. Pour lutter contre eux, il existe différentes techniques : la lutte mécanique, chimiques (insecticides de synthèse) ou biologique (insecticides naturels).

Parmi eux, le ver rose *Pectinophora gossypiella* est un lépidoptère qui ravage les cotonniers en Afrique et en Inde. Malgré la culture de plants de coton génétiquement modifiés, des résistances font leur apparition. La **clitocine** isolée de l'espèce *Lepista inversa* dans les années 1980 manifeste un fort pouvoir insecticide envers ce papillon (Kubo & Kim, 1986). Un retour aux insecticides naturels ne constituerait-ils pas une alternative aux organismes génétiquement modifiés.



Figure 57 : *Pectinophora gossypiella* (www.insectscience.co.za)

Quant au clitocybe nébuleux, son mycélium renferme des molécules insecticides. Les **CnSPIs** (*Clitocybe nebularis* serine protease inhibitors), inhibiteurs de sérine-protéases (Avanzo *et al.*, 2009) et une lectine (***Clitocybe nebularis* lectin**) (Pohleven *et al.*, 2011) pourraient être de potentiels insecticides naturels.

Les champignons de la famille des Tricholomatacées possèdent des activités contre des agents pathogènes très variés. A l'avenir, ils pourraient permettre de prévenir certaines infections chez les hommes ou les animaux par leurs propriétés immunostimulatrices.

II.1.3. Propriétés anticancéreuses et immunomodulatrices

Le système immunitaire nous protège contre les micro-organismes, les éléments étrangers, les toxiques ainsi que les cellules malignes.

Lors de l'intrusion d'un pathogène dans l'organisme, le mécanisme de l'immunité innée entre en action : la phagocytose engendre l'ingestion des particules étrangères.

Les acteurs de l'immunité innée sont les cellules phagocytaires (macrophages et cellules NK), le système du complément, le lysozyme...

Quelques temps après, intervient l'immunité adaptative. Elle correspond aux réponses spécifiques induites par la présence de récepteurs de haute spécificité pour certaines régions (épitopes) du pathogène. Ces récepteurs peuvent être ancrés sur des cellules (lymphocytes T et B) ou sécrétés (anticorps). Les lymphocytes se multiplient, c'est l'expansion clonale. Les cytokines assurent la communication entre les différents acteurs de l'immunité.

L'existence d'une surveillance immunitaire active contre les tumeurs reste à prouver. Les altérations cellulaires provoquées par les tumeurs sont le plus souvent minimes et le système immunitaire ne les reconnaît pas.

La prévention par l'alimentation semble un bon moyen de se défendre contre certains cancers. Depuis quelques années, l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) recommande la consommation quotidienne de fruits et des légumes quotidiennement et à chaque repas. Des études publiées dans des revues scientifiques (*Cancer immunology and immunotherapy...*) stipulent que la consommation régulière de champignons renforcerait le système immunitaire et aiderait à lutter contre l'apparition du cancer. Qu'en est-il des Tricholomatacées ?

En fait, les espèces étudiées exercent une activité cytotoxique sur des lignées cellulaires cancéreuses ou stimulent les acteurs clés du système immunitaire.

II.1.3.1. Activités cytotoxiques

Pour mesurer l'activité antitumorale *in vitro* des macromycètes, les chercheurs utilisent comme modèles des lignées cellulaires cancéreuses humaines ou murines. D'autre part, ils cherchent à identifier par quels mécanismes les composés extraits inhibent le processus tumoral.

Les composés actifs peuvent cibler des enzymes intervenant dans le processus tumoral.

II.1.3.1.1. Inhibition de protéines kinase

L'oncoprotéine RET/ptc1 (à l'origine du cancer papillaire de la thyroïde) et le récepteur à l'EGF (à activité tyrosine kinase) seraient les cibles de composés extraits du champignon *Clitocybe clavipes* : les **clavilactones A, B et D (CA, CB et CD)** et de dérivés hémisynthétiques : les **diacétyl-CA** et **diméthyl-CA**. Ils réduiraient l'activité kinasique intracellulaire de lignées tumorales exprimant le proto oncogène RET et l'EGF-R

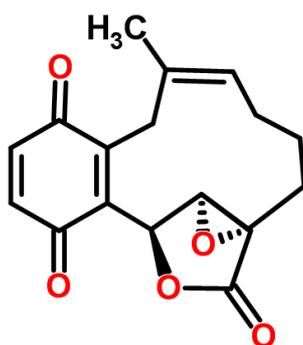


Figure 58 : Structure chimique de la clavilactone B (www.chemspider.com)

La **clavilactone D**, la plus active des molécules, injectée par voie intrapéritonéale sur des souris possédant des cellules cancéreuses A431 entraîne une légère augmentation de leur temps de vie. Le lien entre les résultats *in vivo* et l'inhibition des tyrosine kinases reste à prouver (Cassinelli *et al.*, 2000).

II.1.3.1.2. Inhibition de protéases

La progression tumorale implique l'interaction de plusieurs protéases.

La **laccaridione B** réduit fortement la prolifération des lignées L-929 (cellules fibroblastiques murines) et K-562 (cellules leucémiques humaines) via l'inhibition de protéases (thermolysine, protéase à zinc...) (Berg *et al.*, 2000)

Les cystéine-protéases sont impliquées dans les phénomènes d'invasion tumorale et les métastases.

En 2000, une équipe de chercheurs slovènes isolent pour la première fois un inhibiteur de cystéine-protéases (Brzin *et al.*, 2000). La **clitocypine** du *Lepista nebularis* inhibe la papaïne, les cathepsines L et K et très peu la cathepsine B (Brzin *et al.*, 2009a). Outre son activité *in vitro*, les chercheurs se penchent désormais sur le potentiel thérapeutique en médecine humaine et vétérinaire et dans les biotechnologies. La **clitocypine** pourrait élargir le spectre des inhibiteurs de cystéine-protéases (Brzin *et al.*, 2007).

Parmi les autres cystéine-protéases, la caspase déclenche l'apoptose. Ainsi l'activité de la caspase 3 de la lignée T Jurkat est nettement augmentée par l'**arnamial** (Misiak *et al.*, 2009) et la **clitocine** inhibe la croissance de la lignée HeLa (carcinome utérin d'origine humaine) via la voie des caspases (Ren *et al.*, 2008). De plus, la **clitocine** possède une activité anti-tumorale *in vitro* supérieure à la doxorubicine sur deux lignées cellulaires murines (3LL et L1210), activité confirmée par la réduction du volume de la tumeur L1210 chez des souris après injection du principe actif (Fortin *et al.*, 2006).

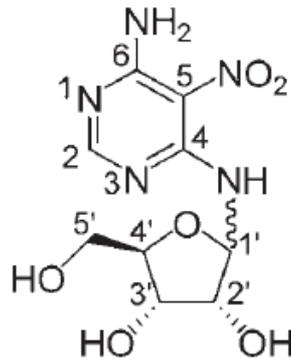


Figure 59 : Structure chimique de la clitorine (Fortin *et al.*, 2006)

II.1.3.1.3. Inhibition de topoisomères

La **cucurbitacine** est une toxine naturelle retrouvée chez quelques familles de plantes, principalement les cucurbitacées (courge, coloquinte...), et quelques champignons.

Le goût amer de l'espèce *Leucopaxillus gentianeus* est dû aux **leucopaxillones A** et **B**, esters de la **cucurbitacine B**. La **cucurbitacine B** serait biosynthétisée dans le mycélium sous forme estérifiée. Puis, par l'action d'estérases, elle serait libérée et constituerait la première « arme » de défense du champignon contre les parasites et les prédateurs.

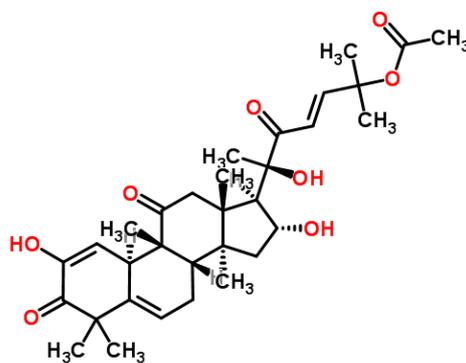


Figure 60 : Structure de la cucurbitacine B (www.chemspider.com)

Une équipe de chercheurs italiens compare l'activité-anti proliférative de la **cucurbitacine B**, de ses esters et des **leucopaxillones A** et **B** sur les lignées A549 (lignée humaine de

carcinome pulmonaire), CAK 1 (carcinome rénal), HepG2 (hépatoblastome) et MCF-7 (adénocarcinome du sein) (Clericuzio *et al.*, 2004). Les résultats sont synthétisés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Activité antiproliférative *in vitro* des composés extraits de *Leucopaxillus gentianeus* sur quatre lignées cellulaires tumorales (d'après Clericuzio *et al.*, 2004)

| Composés | Activité antiproliférative (CI ₅₀ en µM) | | | |
|-------------------------------------|---|--------|-------|-------|
| | A549 | CAKI 1 | HepG2 | MCF-7 |
| Cucurbitacine B | 46.6 | 7.1 | 0.76 | 0.78 |
| Esters de la cucurbitacine B | >300 | >300 | >300 | >300 |
| Leucopaxillone A | >300 | 107.8 | 96.7 | 7.94 |
| Leucopaxillone B | 154.7 | 30.3 | 86.9 | 86.9 |

La **cucurbitacine B** possède une forte activité sur toutes les lignées cellulaires, spécialement sur HepG2 et MCF-7. De même, elle inhibe la prolifération de la lignée cellulaire NCI-H460 (carcinome pulmonaire humain) exprimant des niveaux élevés de topo-isomérase I. On le sait, les topo-isomérases sont la cible de médicaments anticancéreux, qui stabilisent les complexes de clivage, empêchant l'étape de religation. Cela provoque une coupure définitive des brins d'ADN et donc l'apoptose des cellules.

Tableau 4 : Activité antiproliférative *in vitro* des composés extraits de *Leucopaxillus gentianeus* et du topotécan sur la lignée NCI-H460 (d'après Clericuzio *et al.*, 2004)

| Composés | Activité antiproliférative (CI ₅₀ en μ M) |
|-------------------------------------|--|
| Topotécan | 0.008 |
| Cucurbitacine B | 0,011 |
| Esters de la cucurbitacine B | >30 |
| 16-déoxycucurbitacine B | 0,06 |
| Cucurbitacine D | 0,12 |
| Leucopaxillone A | 3,5 |
| Leucopaxillone B | 0,3 |
| 18-déoxyleucopaxillone A | 10,6 |

Les valeurs de CI₅₀ sont très proches de celle du topotécan, inhibiteur de topo-isomérase I utilisé dans les chimiothérapies anticancéreuses, et la **cucurbitacine B** augmente les complexes de clivage sur les mêmes sites que le métabolite actif de l'irinotécan (Clericuzio *et al.*, 2006).

Malgré ces résultats prometteurs, les essais *in vivo* sur des souris ont mis en évidence une forte toxicité hépatique limitant son utilisation thérapeutique (Tabasso, 2006).

II.1.3.1.4. Activité antimétabolique

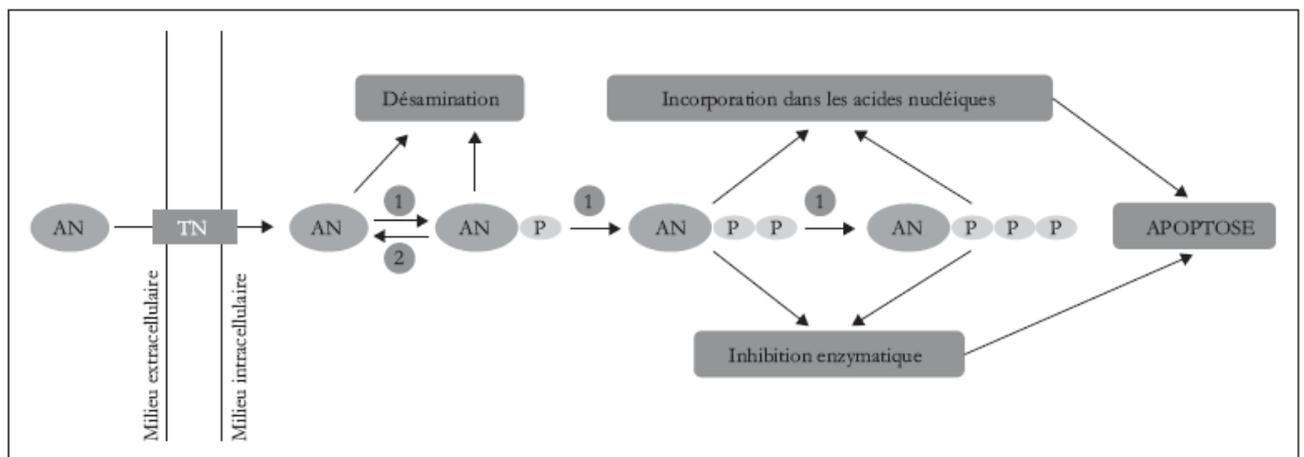
Les extraits fongiques peuvent aussi cibler le métabolisme des acides nucléiques.

Des expériences réalisées dans les années 1950 suggèrent que des dérivés de bases puriques (**nébularine** ou 9- β -D-ribofuranosylpurine, adénine...) possèdent une activité antimétabolique sur des cellules sarcomateuses de souris. (Biesele *et al.*, 1955). La **nébularine** provoque des aberrations mitotiques ainsi que des cassures chromosomiques. Il s'agit d'une molécule génotoxique (Milton *et al.*, 1992).

En 1974, Smith *et al.* confirment l'activité antimétabolique de la **nébularine** et d'un dérivé synthétique, la 7-désazanébularine sur d'autres modèles expérimentaux : des cellules

tumorales de l'ascite d'Ehrlich et des cellules leucémiques RPMI 6410. En fait, la **nébularine** entre dans la cellule par l'intermédiaire d'un transporteur de nucléosides membranaires, puis subit trois phosphorylations intracellulaires par l'adénosine kinase pour devenir active.

Le mécanisme d'action de la **nébularine** n'est pas complètement élucidé à ce jour. Il semblerait qu'elle interfère avec la synthèse des acides nucléiques (ADN et ARN) et inhibe certaines enzymes intracellulaires provoquant la mort de la cellule par apoptose.



Légende : 1 : nucléoside et nucléotide kinases ; 2 : 5'-nucléotidases ; AN : analogue de nucléoside ; TN : transporteur nucléosidique

Figure 61 : Schéma général du métabolisme et du mécanisme d'action des analogues de nucléosides (Jordheim *et al.*, 2005)

Mais la toxicité de la **nébularine** lors des tests *in vivo* réalisés sur des souris porteuses de tumeurs rend très difficile l'utilisation de cette molécule (Lynch *et al.*, 1981). Ainsi, plusieurs stratégies visent à améliorer l'index thérapeutique de la **nébularine**. La nitrobenzylthioinosine (NBMPR), un inhibiteur du transport des nucléosides puriques, protège les tissus sains de l'action toxique des nucléosides. Les résultats montrent une nette diminution des taux de phosphorylation de la **nébularine** dans les cellules saines lorsque la NBMPR est injectée (Lynch *et al.*, 1981).

Des analogues structuraux de la **nébularine** (imidazo[4,5-d]isothiazole, dérivés substitués en position 8) ont été testés depuis, mais l'activité cytotoxique est moindre (Secrist *et al.*, 1994 ; Swayze *et al.*, 1997).

I.1.3.1.5. Mécanismes d'action non élucidés

Les espèces du genre *Armillaria* possèdent des activités anticancéreuses intéressantes. L'armillaire couleur de miel (*Armillaria mellea*) contient de nombreux composés sesquiterpéniques, connus pour leurs activités antimicrobiennes. L'**arnamial**, isolé en 2009 par Misiek *et al.*, est cytotoxique envers les lignées HCT-116 (cancer colorectal humain), MCF-7 (adénocarcinome mammaire humain), T Jurkat (lymphoblastes humains) et T CCRF-CEM (lignée humaine de leucémie aiguë lymphoblastique).

Le Sersha (*Armillaria luteo-virens*) est très populaire au Tibet. Il est consommé par les habitants des grandes prairies de l'ouest du pays. En Europe et en Amérique du Nord, on le nomme *Floccularia luteo-virens* ou *Floccularia straminea* mais il est considéré comme non comestible (sans intérêt).



Figure 62 : Soupe de « Sersha » consommée au Tibet (www.danielwinkler.com)

Cette espèce contient une lectine qui empêcherait la prolifération de la lignée MBL2 (cellules leucémiques) (Feng *et al.*, 2006). Les lectines sont des glycoprotéines très répandues dans le monde végétal et fongique. Actuellement, leur mode d'action antiprolifératif fait l'objet de nombreuses études.

Selon des scientifiques slovènes, la *Clitocybe nebularis lectin* (CNL) reconnaît un domaine glycoconjugué présent uniquement sur les récepteurs des lymphocytes T leucémiques et entraînerait une réduction de leur prolifération (Brzin *et al.*, 2009b).

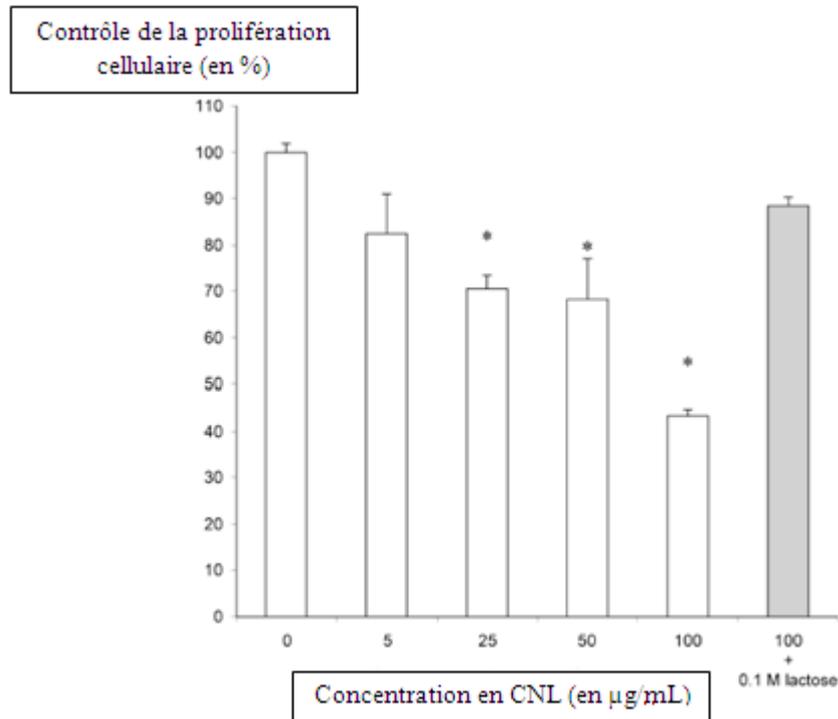


Figure 63 : Action antiproliférative de la *Clitocybe nebularis lectin* (CNL) sur des lymphocytes T leucémiques (d'après Brzin *et al.*, 2009b)

II.1.3.2. Propriétés immunodulatrices

Historiquement, l'idée qui consiste à consommer des champignons dans le but de stimuler le système immunitaire vient d'Asie. Les études pour comprendre le fonctionnement de l'immunostimulation sont généralement menées sur des champignons très consommés dans ces pays. C'est notamment le cas du Shiitake (*Lentinula edodes*), du Maitake (*Grifola frondosa*) ou encore de l'Hatakeshimeji (*Tricholoma matsutake*).

Tous les champignons contiennent des polysaccharides en plus ou moins grande quantité. Grâce aux expériences réalisées *in vitro* et *in vivo*, on sait qu'ils activent différentes voies de la réponse immunitaire. Qu'en est-il des espèces de Tricholomatacées ?

La nature et la concentration en polysaccharides sont très variables selon les espèces, le degré de maturation du champignon mais aussi les techniques de culture. Le mycélium cultivé ou les bouillons de culture contiennent plus de polysaccharides que le sporophore. Par exemple, l'agitation et l'aération de cultures mycéliennes de *Tricholoma matsutake* augmentent la production d'exopolysaccharides (Kim *et al.*, 2010).

Les polysaccharides d'espèces de Tricholomatacées sont isolés en majorité des espèces suivantes :

- *Lyophyllum decastes* (Mizuno *et al.*, 1996),
- *Tricholoma matsutake* (Ukawa *et al.*, 2000),
- *Tricholoma giganteum* (Mizuno *et al.*, 1996),
- *Tricholoma lobayense* (Liu *et al.*, 1996),
- *Clitocybe odora* (Ohtsuka *et al.*, 1973),
- *Armillaria mellea* (Sun *et al.*, 2009).

La structure des polysaccharides est très proche de celle des composants de la paroi bactérienne comme le lipopolysaccharide (LPS). Ainsi, au contact des polysaccharides, l'organisme active l'ensemble des acteurs du système immunitaire.

Les **β -glucanes** sont les principaux polysaccharides isolés des champignons de la famille des Tricholomatacées. Par exemple, la ***Tricholoma matsutake* Fraction II (TMF-II)** et la **Tricholoma matsutake-derived polysaccharide fraction (TmC-2)** sont extraites du mycélium de *Tricholoma matsutake* (Kim *et al.*, 2008 ; Byeon *et al.*, 2009).

Administrés par voie orale, les **β -glucanes** sont captés par les macrophages intestinaux qui les transportent vers les organes lymphoïdes tels que la moelle osseuse, la rate et les ganglions lymphatiques et les dégradent en petits fragments solubles. Ces petits fragments possèdent un récepteur spécifique : le récepteur 3 du complément (CR3), situé à la surface des macrophages, des cellules NK et des polynucléaires. Dans la moelle osseuse, les fragments vont se lier au récepteur CR3 des polynucléaires. Le complexe CR3-ligand va pouvoir reconnaître les fractions iC3b du complément situées à la surface de certaines cellules

tumorales. Par conséquent, seules les tumeurs présentant des anticorps activant le complément (iC3b) seront détruites (Hong *et al.*, 2004).

Par voie intraveineuse, les **β -glucanes** se lieraient directement au CR3 des granulocytes circulants (Chan *et al.*, 2009).

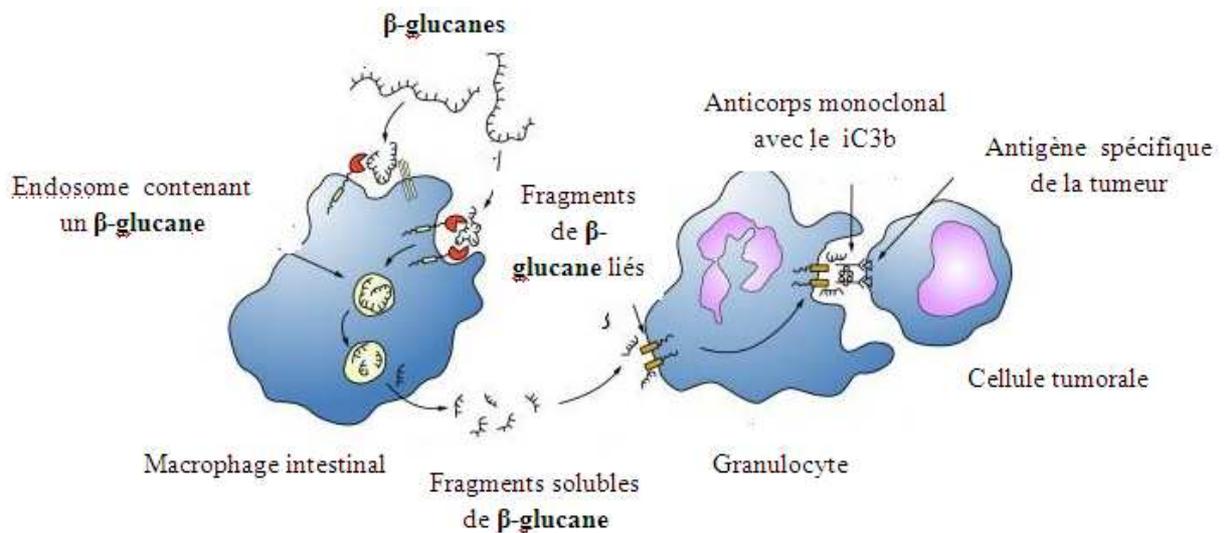


Figure 64 : Mécanisme d'action des β -glucanes (d'après Chan *et al.*, 2009)

La longueur des chaînes polysaccharidiques et la nature des liaisons osidiques des **β -glucanes** est différente selon les espèces fongiques. Cela pourrait faire varier la puissance et la nature des réponses immunitaires. Car, outre l'action sur les cellules cancéreuses, ils stimulent l'ensemble des acteurs du système immunitaire. Les polysaccharides extraits d'*Armillaria mellea* induisent la maturation des cellules dendritiques (Kim *et al.*, 2008). Le **TmC-2** et le **TMF-II** stimulent aussi la fonction phagocytaire des macrophages et la prolifération lymphocytaire en activant la sécrétion d'IFN- γ et d'IL-12 via des mécanismes d'action intracellulaire complexes (Kim *et al.*, 2008 ; Byeon *et al.*, 2009). Le **TMF-II** induit aussi l'adhérence des monocytes à la fibronectine (protéine de la matrice cellulaire) pour s'infiltrer dans les tissus enflammés (Byeon *et al.*, 2009).

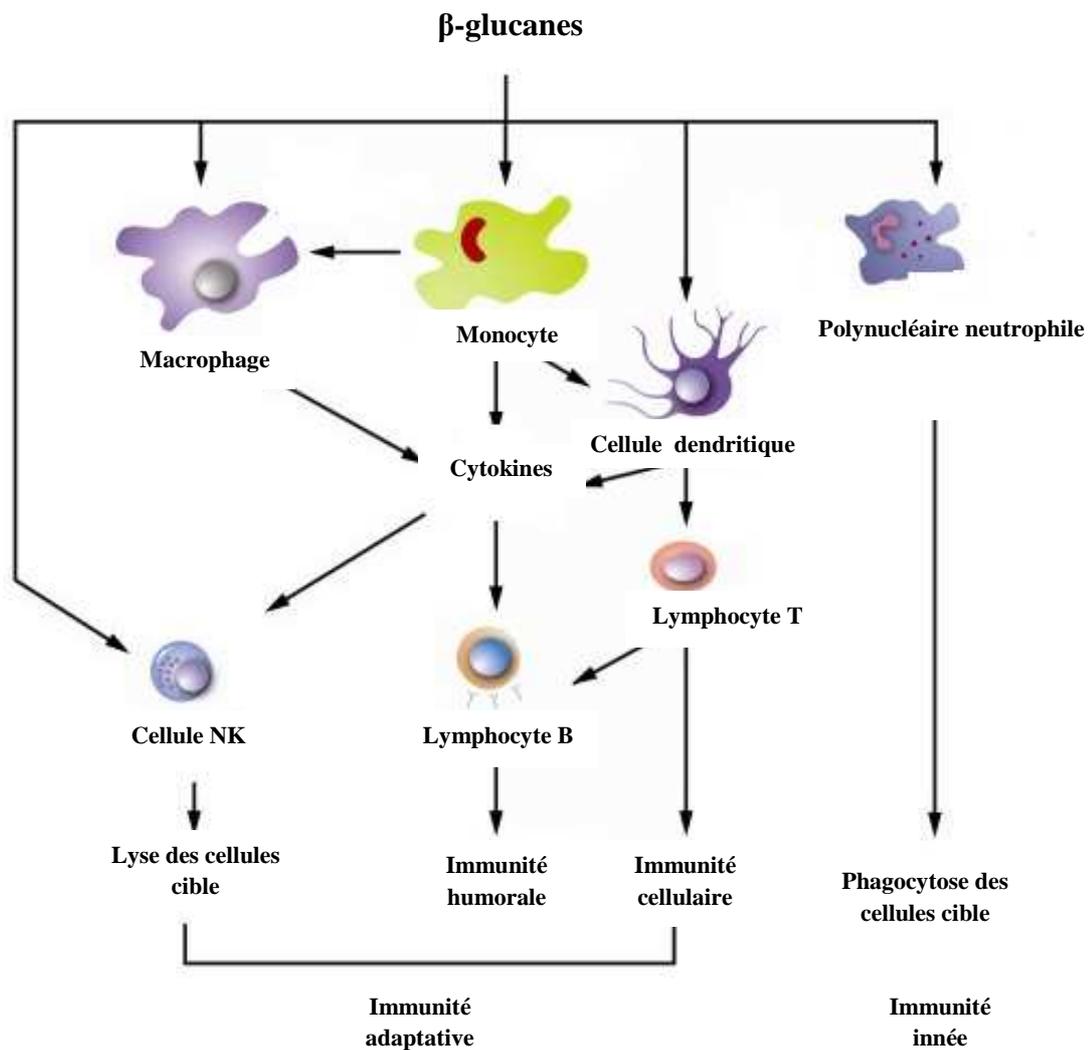


Figure 65 : Activation immunitaire par les β -glucanes (d'après Chan *et al.*, 2009)

Les α -glucanes comme le **MPG-1**, extraits des cultures mycéliennes de *Tricholoma matsutake* ont un mécanisme d'action différent des β -glucanes et mal élucidé. Quatre heures après l'administration orale à des souris, le **MPG-1** atteint le tissu lymphoïde associé au système digestif : les cellules M des plaques de Peyer, puis les ganglions mésentériques et la rate où il stimule l'activité des cellules NK. Une petite partie atteint la circulation sanguine 24 heures après l'absorption. Le **MPG-1** stimulerait aussi les cellules dendritiques et la production d'IL-12. Les récepteurs aux α -glucanes restent pour l'heure inconnus (Hoshi *et al.*, 2008).

Au final, les polysaccharides des champignons constituent une véritable « arme » contre le stress, le cancer et toutes les situations réduisant l'immunité. Ils ne ciblent pas d'organe spécifique et ne présentent aucun effet indésirable. Les **β -glucanes** sont reconnus par la FDA (Food and Drug Administration) comme sûrs (GRAS : Generally Recognized As Safe).

II.1.4. Propriétés antioxydantes et hépatoprotectrices

On entend par antioxydants, l'ensemble des nutriments capables de capter les radicaux libres de l'organisme. Les radicaux libres altèrent de nombreuses molécules (protéines, lipides, acides nucléiques...) et sont à l'origine du vieillissement et de maladies telles que le cancer, la maladie de Parkinson... Parmi eux, on peut citer le radical hydroxyle $\bullet\text{OH}$ et l'anion superoxyde $\text{O}_2^{\bullet-}$.

Il s'avère que les champignons représentent une source d'antioxydants. On retrouve principalement des composés phénoliques (acides phénoliques, flavonoïdes), des tocophérols, de l'acide ascorbique et des caroténoïdes. Très peu d'études ont été menées afin d'évaluer le degré d'activité antiradicalaire. Il existe deux tests d'évaluation : le test au radical DPPH (1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle) qui mesure l'absorbance du radical avant et après sa réduction par l'antioxydant (Mansouri, *et al.*, 2005) et le test du blanchissement de la β -carotène qui mesure l'absorbance de la β -carotène au contact de radicaux peroxydes avec et sans l'antioxydant (Kartal *et al.*, 2007).

Parmi les Tricholomatacées, les extraits polysaccharidiques de *Lepista inversa* et *Tricholoma matsutake* possèdent une activité antioxydante grâce leur fort pouvoir réducteur (Vaz *et al.*, 2010). Le ***Tricholoma matsutake* polysaccharide (TMP-A)** a une activité antiradicalaire *in vitro* (test au DPPH, élimination du radical hydroxyle $\bullet\text{OH}$ et de l'anion superoxyde $\text{O}_2^{\bullet-}$, réduction des dommages du peroxyde d'hydrogène sur les cellules PC12 (phéochromocytome de rat)). Le **TMP-A** serait composé d'une chaîne linéaire (1 \rightarrow 4)- β -D-glucopyranose avec des chaînes latérales (1 \rightarrow 3)- β -D-galactopyranose et α -D-xylopyranose (Ding *et al.*, 2010).

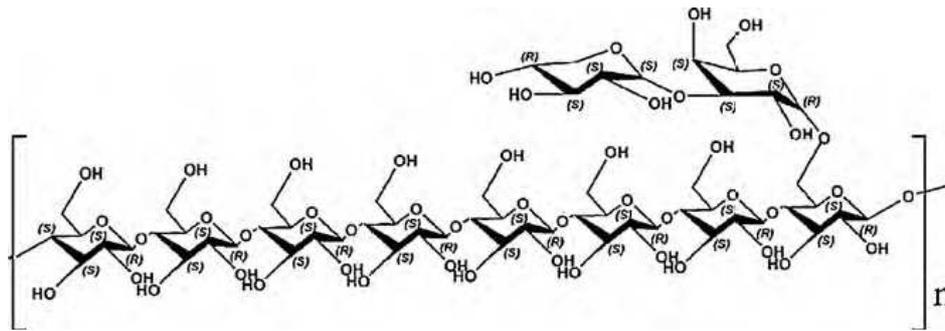


Figure 66 : Structure probable du *Tricholoma matsutake* polysaccharide : TMP-A (Ding *et al.*, 2010).

Les polyphénols naturels sont des substances chimiques avec un noyau aromatique et un ou plusieurs groupements hydroxyles, regroupant aussi bien des molécules à structure « simple » comme les acides phénoliques que des molécules très polymérisées comme les flavonoïdes par exemple. La consommation quotidienne d'un gramme de polyphénols inhiberait les phénomènes de carcinogénèse et de mutagénèse (Tanaka *et al.*, 1988).

Le Pied bleu (*Lepista nuda*) est très riche en composés polyphénoliques dont une majorité de flavonoïdes. Les extraits éthanoliques inhibent fortement l'oxydation lipidique évitant ainsi la formation de composés peroxydés néfastes pour la santé (Mercan *et al.*, 2006).

Le genre *Termitomyces* possède la particularité de vivre en symbiose avec les termites. Des extraits méthanoliques et aqueux de *Termitomyces heimii* et *Termitomyces mammiformis* s'avèrent être très riches en acides phénoliques : acide gallique, acide tannique et acide protocatéchique en majorité, contrairement aux autres espèces du genre. Les conditions environnementales, la localisation ou d'autres facteurs peuvent influencer la composition en acides phénoliques au même titre que les chimiotypes végétaux (Puttaraju *et al.*, 2006).

Les tocophérols et les tocotriénols sont les molécules organiques qui représentent la vitamine E. Les tocophérols font partie des principaux antioxydants de l'organisme humain. Quatre tocophérols existent sous forme naturelle : les α , β , γ et δ -tocophérol. Ils protègent les membranes cellulaires de l'action des radicaux libres issus de l'oxydation des acides gras. Selon Heleno *et al.*, les espèces fongiques qui renferment une grande quantité de tocophérols appartiennent à la famille des Tricolomatacées.

En effet, le clitocybe laqué (*Laccaria laccata*) seraient le plus concentré en tocophérols, majoritairement en β -tocophérol tandis que l' α et le δ -tocophérol sont

majoritairement dosés dans le clitocybe inversé (*Lepista inversa*) et le clitocybe d'Alexandre (*Clitocybe alexandri*) (Heleno *et al.*, 2010).

L'**ergothionéine** est un dérivé de l'acide aminé histidine, possédant une structure 2-mercapto-imidazole et une bétaine. Tout comme l'histidine, acide aminé essentiel, il est exclusivement apporté par voie alimentaire. Ses sources sont les germes de blé et surtout les champignons. Effectivement, c'est un métabolite secondaire du *Lyophyllum connatum* et du *Lepista nuda* (Lee *et al.*, 2009)

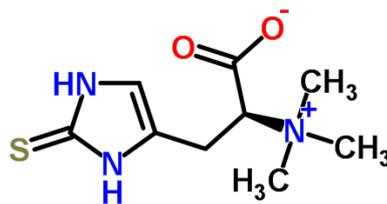


Figure 67 : Structure chimique de l'ergothionéine (www.chemspider.com)

Chez les mammifères, l'**ergothionéine** se concentre dans le foie, les reins, les yeux, le liquide séminal et les globules rouges. Puissant antioxydant, il s'oppose à la formation du radical hydroxyle •OH à partir de la décomposition du H₂O₂.

Les antioxydants protègent donc de nombreux organes de l'action nocive des radicaux libres. Or, il faut savoir que des radicaux tels que le trichlorométhyle (•CCl₃) sont hépatotoxiques.

Le foie est un organe majeur de l'organisme. Il permet la synthèse de protéines telles que l'albumine, les protéines de l'hémostase ; régule les métabolismes lipidique et glucidique ; réalise les fonctions de métabolisation des xénobiotiques...

Il « épure » l'organisme des produits toxiques, il convient donc de le protéger en réduisant l'apport en toxiques (alcool...) et en ayant des apports nutritionnels hépatoprotecteurs.

Parmi eux, un dérivé de l'ergothionéine, la **β-hydroxyergothionéine** a été isolé du

Lyophyllum connatum par une équipe de chercheurs japonais. Elle possède une action hépatoprotectrice *in vitro* contre l'effet toxique du tétrachlorure de carbone (CCl₄), un solvant réduit en radical trichlométhyle (•CCl₃) sous l'action des cytochromes P450. *In vivo*, elle diminue aussi la formation de radicaux libres, induite par le stress oxydatif (Kimura *et al.*, 2005).

De plus, on a observé que les glycosphingolipides ou cérébrosides, constituants des membranes cellulaires des animaux et végétaux, seraient antihépatotoxiques *in vitro* (Jung *et al.*, 1996). Ainsi, les **catacérébrosides A, B et C** extraits du *Catathelasma ventricosa* pourraient faire l'objet de recherches plus approfondies (Zhan & Yue, 2003).

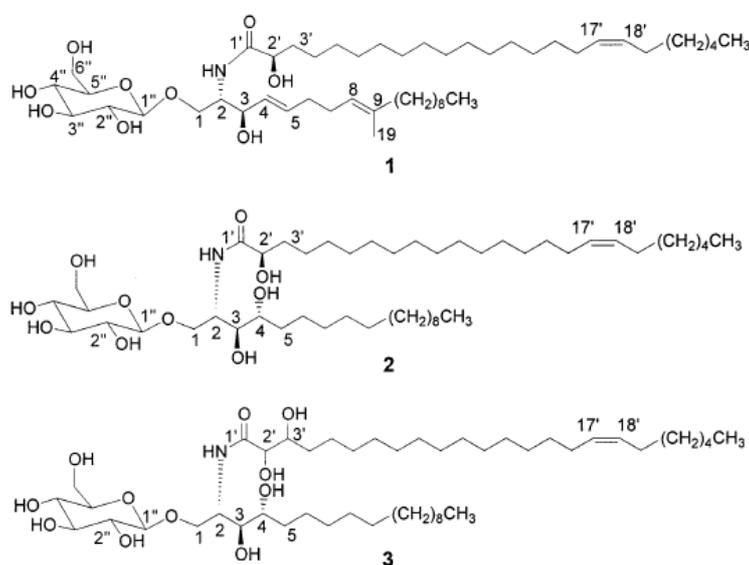


Figure 68 : Structure chimique des catacérébrosides A (1), B(2) et C (3) (Zhan & Yue, 2003)

On peut donc classer certains champignons de la famille des Tricholomatacées dans la catégorie des antioxydants comme les fruits et les légumes. Leur consommation permettrait de prévenir le cancer, l'athérosclérose ou encore de protéger le foie. Actuellement, des recherches se poursuivent avec l'intention d'introduire ces molécules dans des compléments alimentaires.

II.1.5. Propriétés sur le système cardiovasculaire

II.1.5.1. Propriétés antithrombotiques

De nos jours, les médicaments thrombolytiques comme l'urokinase, la streptokinase et les activateurs du plasminogène sont d'utilisation restreinte (réservés aux situations d'urgence), ont des effets indésirables parfois fatals (hémorragies intracrâniennes, hypotension voire arythmies) et sont très coûteux. Des enzymes fibrinolytiques d'origine naturelle comme les venins de serpents font l'objet d'investigations. Aussi, les Tricholomatacées ont des propriétés antithrombotiques.

L'armillaire couleur de miel (*Armillaria mellea*) et le tricholome à odeur de savon (*Tricholoma saponaceum*) produisent des protéases à activité thrombolytique. Les protéases d'*Armillaria mellea* de type lysine, isolée dans les années 1970, de type chymotrypsine, l'***Armillaria mellea metalloprotease* (AMMP)** et la ***Tricholoma saponaceum metalloendopeptidase* (TSMEP 1)** hydrolysent directement les polymères de fibrine comme la plasmine. Elles hydrolysent aussi très rapidement et très spécifiquement le fibrinogène sans provoquer de thrombose, en dégradant les chaînes A α et B β du fibrinogène (Kim & Kim, 1999 & 2001 ; Lee *et al.*, 2005). Cette activité fibrinolytique constituerait une nouvelle alternative aux traitements thrombolytiques actuels.

La thrombine, qui convertit le fibrinogène en caillots de fibrine, est l'enzyme clé de la cascade de coagulation et donc la cible de traitements. De ce fait, des extraits mycéliens du clitocybe en entonnoir (*Clitocybe gibba*) inhibent de 49% l'activité de la thrombine *in vitro* (Doljak *et al.*, 2001).

Parmi les macromycètes, la famille des Tricholomatacées est celle qui renferme le plus d'espèces à activité thrombolytique.

II.1.5.2. Propriétés métaboliques

Lorsque le métabolisme des lipides et des glucides est dérégulé au cours de la vie, des maladies apparaissent telles que le diabète, l'hyperlipidémie... A long terme, ces dérèglements engendrent des troubles cardiovasculaires comme l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux...

On le sait, les champignons sont conseillés dans tous les régimes alimentaires car peu caloriques et source de nombreuses vitamines. Une haute teneur en fibres et un faible taux d'acides gras (majoritairement insaturés) en font un aliment incontournable en diététique. Et certains mécanismes d'action ont été élucidés...

II.1.5.2.1. Métabolisme glucidique

Au niveau du métabolisme glucidique, le Tricholome de la Saint-Georges (*Calocybe gambosa*) est réputé réduire le taux de glucose dans le sang sans qu'aucune véritable étude n'ait été établie à ce jour.

Des extraits aqueux d'Hatakeshimeji (*Lyophyllum decastes*) possèdent une action hypoglycémique sur des modèles de souris diabétiques de type 2 génétiquement modifiées (souris KK-Ay). Après administration orale quotidienne, le taux de glucose sanguin diminue au bout de quelques heures et trois semaines durant. En revanche, aucune action sur les souris normales n'est observée.

Taux de glucose sanguin (en mg/dL)

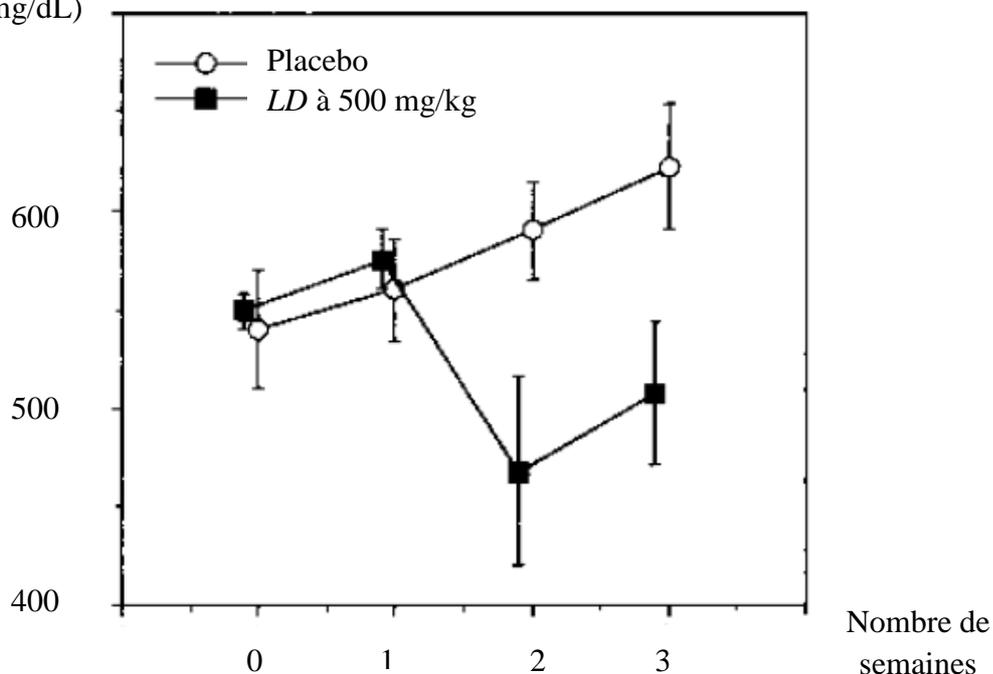


Figure 69 : Effets du *Lyophyllum decastes* sur le taux de glucose sanguin chez des souris KK-Ay après administration orale quotidienne (d'après Miura *et al.*, 2002)

En fait, ils augmenteraient l'expression du transporteur de glucose GLUT4 dans les muscles striés, réduisant les taux sériques d'insuline donc l'insulinorésistance (Miura *et al.*, 2002).

Des fractions polysaccharidiques de *Tricholoma mongolicum* ont une activité hypoglycémiant moindre sur des rats dont le diabète a été induit par l'injection de streptozotocine (Zhang *et al.*, 2006).

II.1.5.2.2. Métabolisme lipidique

Les espèces du genre *Termitomyces* constituent une source inépuisable de protéines, de fibres, de minéraux... De plus, *T. eurhizus* et *T. microcarpus* abaissent le taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol dans le sang (Nabubuya *et al.*, 2010 ; Mursito *et al.*, 2011).

Consommés conjointement avec une alimentation riche en cholestérol, des extraits aqueux de *Lyophyllum decastes* réduisent significativement le taux de cholestérol total par rapport à un apport nul. Consommé avec une alimentation pauvre en cholestérol, ils réduisent surtout les taux de triglycérides et de phospholipides sanguins. Ils augmentent en plus l'activité de la 7 α -hydroxylase, qui convertit le cholestérol en acides biliaires. En se liant aux acides biliaires, le champignon facilite leur évacuation dans les selles (Ukawa *et al.*, 2002).

Chez ces espèces et chez les macromycètes en général, les effets hypolipémiants sont similaires à ceux des fibres alimentaires par la richesse en **β -glucanes**. Le mécanisme d'action n'a pas encore été démontré mais il semblerait que les **β -glucanes** augmentent la synthèse d'acides biliaires, réduisent l'absorption des graisses et la synthèse de cholestérol.

Le syndrome métabolique regroupe plusieurs anomalies métaboliques associées telles que l'hypercholestérolémie, le diabète de type 2, l'obésité abdominale... Il expose les populations concernées à un risque élevé de maladies cardiovasculaires.

Le cortisol régule de nombreux processus physiologiques (métabolismes, immunité, inflammation, système cardiovasculaire...). Or, une synthèse excessive de cortisol dans les adipocytes serait le point de départ de l'obésité abdominale. La 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (11 β -OHS) est une enzyme régulant le métabolisme du cortisol avant son accès aux récepteurs.

Il existe deux types d'isoenzymes :

- La 11 β -OHSD de type 1 convertit la cortisone en cortisol est principalement localisée au niveau du tissu hépatique et adipeux.
- La 11 β -OHSD de type 2 qui assure la conversion du cortisol en cortisone, est principalement localisée au niveau du rein.

La compréhension de ces mécanismes d'action conduit actuellement au développement d'inhibiteurs de la 11 β -OHSD, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques dans le syndrome métabolique (Paulmyer-Lacroix *et al.*, 2003).

Parmi elles, les sesquiterpènes extraits des cultures du *Clitocybe conglobata* (3-keto-drimenol, 3 β -hydroxydrimenol et 3 β ,11,12-trihydroxydrimene) et les **catathélasmons A-E** inhibent les deux isoenzymes (Xu *et al.*, 2009 ; Zhang *et al.*, 2009).

II.1.5.3. Propriétés antihypertensives

L'hypertension artérielle est un facteur majeur du risque cardiovasculaire. Une des causes de la maladie dans les pays industrialisés est l'abondance de sel dans l'alimentation. Parmi les règles hygiéno-diététiques à adopter, la consommation régulière de champignons semble être une bonne solution pour prévenir l'hypertension artérielle.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE) occupent une place de premier choix parmi les traitements antihypertenseurs. Or, plusieurs espèces de Tricholomatacées inhibent l'ACE.

En effet, des équipes japonaises ont étudié l'action antihypertensive de la poudre sèche obtenue après extraction du mycélium de *Lyophyllum decastes* et démontrent que la pression artérielle de rats était réduite de 18%, 1h30 après administration intrapéritonéale (Kokean *et al.*, 2001). Des peptides et/ou des protéines inhiberaient l'ACE (Ukawa *et al.*, 2001). Des publications originales portent sur la façon de cuisiner l'*Hatakeshimeji*. Par exemple, frire ce champignon avec de l'huile n'enlève en rien les propriétés antihypertensives du champignon, bien au contraire ! (Kokean *et al.*, 2005).

Le *Tricholoma giganteum*, une espèce tropicale d'Asie et d'Afrique renferme la molécule antihypertensive la plus active parmi les macromycètes. Ce tripeptide montre peu

de similitudes avec les autres molécules. Il se compose de l'association Glycine-Acide glutamique-Proline. Son effet est semblable à celui du captopril, inhibiteur de l'ACE de référence, mais il ne provoque pas les effets indésirables de celui-ci (réactions allergiques, toux sèche...) (Lee *et al.*, 2004).

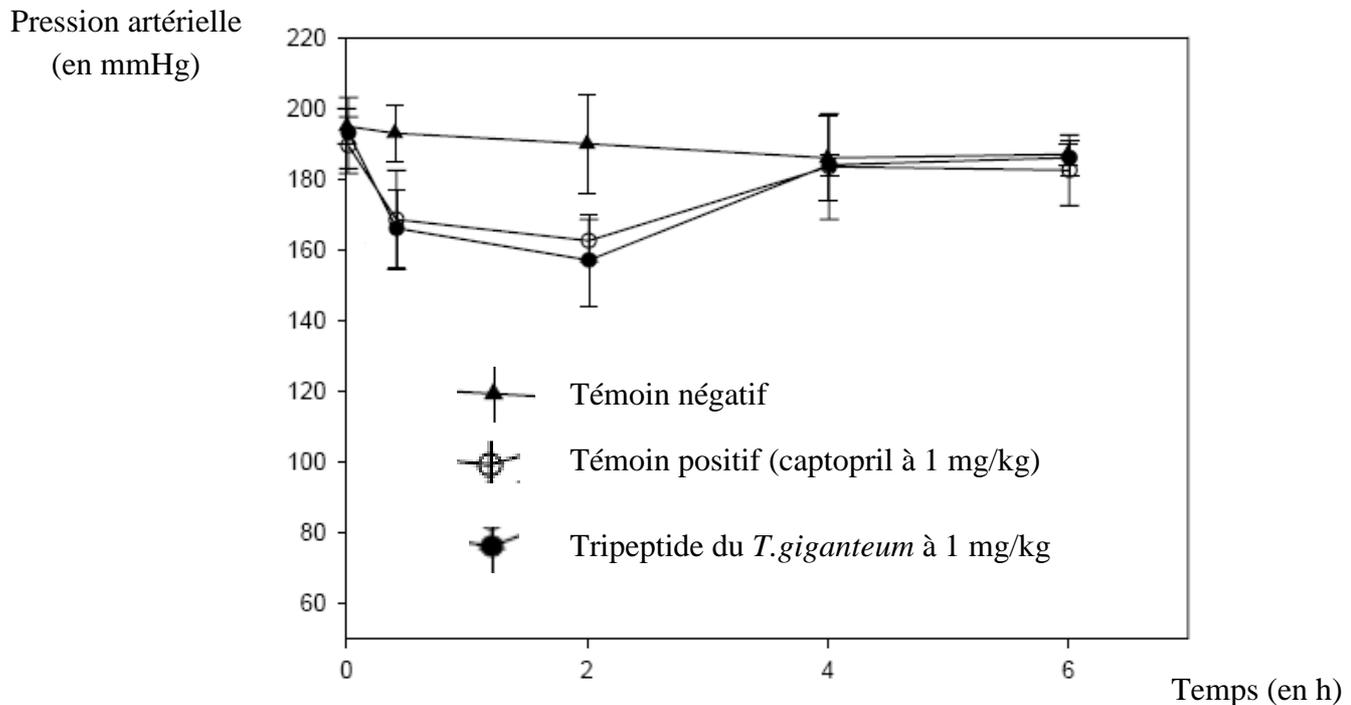


Figure 70 : Effets du *Tricholoma giganteum* sur la pression artérielle de rats hypertendus (d'après Lee *et al.*, 2004)

Un autre mécanisme d'action hypotenseur s'effectue par l'intermédiaire d'une lectine de *Tricholoma mongolicum* : elle provoquerait la production de NO et/ou la stimulation des récepteurs A₂ à l'angiotensine (Wang *et al.*, 1996).

Les activités décrites montrent que la consommation régulière de champignons est indispensable pour prévenir les maladies cardiovasculaires. Parmi certaines espèces de Tricholomatacées, de potentiels traitements antihypertenseurs ou antithrombotiques pourraient voir le jour.

II.1.6. Propriétés sur le système nerveux

Les maladies neurologiques sont en constante progression dans les pays industrialisés. Maladie d'Alzheimer, de Parkinson, épilepsie..., sont autant d'affections graves qu'il faut traiter à un stade précoce et prévenir.

En Asie, et plus particulièrement en Chine, les champignons sont consommés pour prévenir certains troubles neurologiques comme les vertiges, l'épilepsie ou les paresthésies, notamment (Gao *et al.*, 2001).

L'*Armillaria mellea* vit en symbiose avec le Tian ma, nom chinois donné à la plante médicinale *Gastrodia elata* (Orchidaceae). Le champignon envahit les tubercules germés de l'orchidée et lui fournit les nutriments et l'énergie nécessaires à sa croissance. En Asie, depuis des siècles, on confère au Tian ma la propriété de traiter les convulsions d'origine tétanique ou épileptique, d'atténuer les céphalées, de prévenir les accidents vasculaires cérébraux... (Tang & Eisenbrand, 1992). Il est officiellement repris dans la pharmacopée chinoise (Chinese Pharmacopoeia). Or, la majorité des composés actifs de la plante sont des métabolites secondaires de l'armillaire couleur de miel (Yang *et al.*, 1984).



Figure 71 : Le Tian ma, tubercule de *Gastrodia elata* (Gao *et al.*, 2009)

En effet, *Armillaria mellea* possède la faculté de réguler le système nerveux :

- Une action anticonvulsivante, par l'intermédiaire d'extraits fermentés du champignon qui abaissent le seuil épiléptogène de souris épiléptiques (New Drug Group, 1977).
- Une action antivertigineuse : des polysaccharides ont montré une action bénéfique sur des souris dont le vertige avait été induit par des machines rotatives (Yu *et al.*, 2006).
- Une action protectrice cérébrale : l'**AMG-1** (*Armillaria mellea* glycoconjugate-1 ou N₆-(5-hydroxy-2-pyridyl)-méthyl-adenosine) est un protecteur cérébral mille fois plus actif que l'adenosine : il vasodilate les vaisseaux cérébraux et régule le cycle du sommeil. L'**AMG-1** stimulerait les récepteurs A₁ à l'adenosine réduisant ainsi la libération de neuromédiateurs excitateurs tels que la noradrénaline et l'acide glutamique (Xiong & Huang, 1998).

La **clitocine**, extraite du *Lepista inversa*, et ses analogues sont des inhibiteurs de l'adenosine kinase, responsable de la transformation de l'adenosine en adenosine-monophosphate (AMP). Ainsi, la concentration intracellulaire en adenosine augmente, les cellules n'en recaptent pas et le taux d'adenosine dans le compartiment extracellulaire croît (Lee *et al.*, 2001).

Depuis quelques années, d'importants travaux de recherche pour prévenir la maladie d'Alzheimer se développent à travers le monde. Parmi ces travaux, on peut citer celui de trois scientifiques japonais qui ont étudié les propriétés de l'espèce *Termitomyces albuminosus*. Des cérébrosides (les **termitomycesphines A-F**) déclenchent spontanément la différenciation neuronale de la lignée cellulaire PC12 (phéochromocytome de rats), même en l'absence du NGF (Nerve Growth Factor) (Qi *et al.*, 2000 & 2001).

Peut-on en conclure que la consommation quotidienne de ce champignon prévient la maladie d'Alzheimer ? Tout reste à prouver...

Pour conclure, la famille des Tricholomatacées est composée d'espèces renfermant des composés chimiques neuroprotecteurs. Cependant, un manque cruel d'études scientifiques peut laisser penser que les propriétés qu'on leur accorde ne sont que pures légendes.

II.1.7. Autres propriétés biologiques

II.1.7.1. Richesse en vitamines

Parmi les autres propriétés pharmacologiques attribuées aux espèces de Tricholomatacées, certaines sont issues de la tradition chinoise, comme la richesse en vitamine B1 des sporophores du Pied bleu (*Lepista nuda*). Dans les ouvrages, il est décrit comme ayant une odeur de vitamine B. Ainsi, boire des infusions de ce champignon préviendrait le béri-béri, maladie encore présente dans le tiers-monde (Ying *et al.*, 1987). De plus, la décoction en usage externe soignerait les plaies et les abcès (Hanssen & Schadler, 1982).

II.1.7.2. Action anti-inflammatoire et analgésique

Des études scientifiques permettent de confirmer ou d'infirmer les usages traditionnels. Par exemple, *Termitomyces albuminosus* améliorerait le processus de la pensée, préviendrait les cancers intestinaux et traiterait les hémorroïdes. En fait, les saponines et les polysaccharides, majoritairement présents dans le champignon, auraient des effets anti-inflammatoire et antalgique et soulageraient les symptômes de la crise hémorroïdaire (Lu *et al.*, 2008). Pour ce qui est du processus de la pensée, il est difficile de le prouver.

II.1.7.3. Action sur les ostéoblastes

Des pathologies en pleine expansion dans les pays occidentaux conduisent à l'isolation de composés actifs naturels et les scientifiques se penchent sur les champignons macroscopiques.

Isolé des extraits méthanoliques de *Tricholoma auratum*, le (22E,24R)-ergosta-7,22-diene-3 β ,5 α ,6 β -triol induit l'activité des phosphatases alcalines de la lignée ostéoblastique murine MC3T3-E1 et par conséquent sa prolifération (Hata *et al.*, 2002). De nouvelles perspectives dans la prévention de l'ostéoporose ?

Les **orirubénonnes A-G** sont des phénones extraites du *Tricholoma orirubens* qui inhibent *in vitro* la dégradation de l'acide hyaluronique dans les fibroblastes de la peau humaine. Ils permettent l'étude du mécanisme de dépolymérisation de l'acide hyaluronique et

ainsi, de mieux comprendre la physiopathologie de l'arthrose et de la formation des rides, dans le but de trouver de nouveaux traitements (Kawagishi *et al.*, 2004 ; Sakai *et al.*, 2005).

II.1.7.4. Action sur la dermatite atopique

Le *Lyophyllum decastes* réduit les lésions atopiques de souris NC/Nga lorsqu'il est administré par voie orale. Il exerce un effet anti-allergique en supprimant la production d'IL-4 par les lymphocytes Th₂ et en réduisant la sécrétion d'IgE (Ukawa *et al.*, 2007). A l'avenir, il pourrait entrer dans la composition de compléments alimentaires prévenant la dermatite atopique. Pour cela, d'autres études scientifiques devront être menées.

II.1.7.5. Protection des effets néfastes de la radiothérapie anticancéreuse et du cyclophosphamide

Les médicaments cytotoxiques et la radiothérapie anticancéreuse peuvent causer des dommages sévères sur l'organisme. Il convient de les protéger. Parmi les Tricholomatacées, les polysaccharides d'*Armillaria mellea* protègent la moelle osseuse de souris des dommages causés par la cyclophosphamide (Li *et al.*, 2005). *Lyophyllum decastes* préservent les cellules immunitaires vis-à-vis des effets néfastes de la radiothérapie anticancéreuse (Gu *et al.*, 2005 & Nakamura *et al.*, 2007).

Par conséquent, les champignons de la famille des Tricholomatacées ont des propriétés biologiques diverses. Cependant, les études ne restent pas assez approfondies et il est difficile d'en tirer des affirmations et proposer des traitements.

Qu'en est-il à l'heure actuelle des perspectives de traitement avec les espèces étudiées ?

II.1.8. Perspectives thérapeutiques et limites

II.1.8.1. Les perspectives thérapeutiques

Pendant des siècles, dans les pays orientaux, les hommes se sont soignés avec les champignons. Au contraire, ils ont longtemps suscité beaucoup de méfiance chez les

occidentaux à cause des intoxications et de leur usage en sorcellerie. Mais depuis les années 1970, de nombreuses publications attirent l'attention des scientifiques occidentaux.

Comme décrit auparavant, les champignons médicinaux permettraient surtout de prévenir des maladies telles que le cancer, les infections, les maladies cardiovasculaires. Certaines espèces de la famille des Tricholomatacées sont de parfaits immunostimulants (*Lyophyllum decastes*, *Tricholoma matsutake*...) grâce aux polysaccharides qu'elles renferment tels que les β -glucanes, aidant l'organisme à lutter contre les infections, les processus néoplasiques... En agissant sur l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et l'hyperglycémie, d'autres espèces (*Tricholoma giganteum*, *Termitomyces*...) favorisent également la lutte contre les maladies cardio-vasculaires. Les champignons sont aussi une source de vitamines et d'antioxydants.

En Asie, les champignons sont très cultivés et généralement vendus frais ou en bocaux sur les marchés ou dans des épiceries telles que les matsutake shop au Japon. Dans ces pays, les champignons jouissent d'une popularité croissante.



Figure 72 : Photo d'un étalage de matsutake dans un matsutake shop (www-mykopat.slu.se)



Figure 73 : Photo de bocaux d'*Armillaria mellea* (yuyugaku.exblog.jp)

Afin de prouver scientifiquement les bienfaits thérapeutiques de ces espèces, de nombreuses études sont menées dans le monde entier et publiées dans des revues spécialisées. Les expérimentations *in vitro* laissent place désormais aux essais sur l'animal et les résultats sont prometteurs. Les scientifiques se focalisent sur l'isolation d'un ou plusieurs principes actifs extraits des champignons et sur les mécanismes pharmacologiques mis en jeu.

Même si, à ce jour, aucune substance issue d'une espèce de Tricholomatacées n'a fait l'objet d'essais thérapeutiques sur l'homme, il est probable que ce soit le cas dans quelques années notamment dans le domaine de la cancérologie avec des molécules telles que la **clitocine**, qui pourrait être utilisée comme adjuvant dans le traitement de certains cancers.

Nul doute à l'avenir que la mycothérapie constitue une alternative à la médecine allopathique. Les espèces citées dans cette thèse et leurs métabolites pourraient être exploitées par les industries et les laboratoires pharmaceutiques pour répondre de manière préventive (compléments alimentaires, alicaments...) et curative aux différentes maladies émergentes.

II.1.8.2. Les limites

Toujours est-il qu'à l'heure actuelle aucun médicament ou complément alimentaire comprenant des extraits d'espèces de Tricholomatacées n'a été mis sur le marché.

Tout d'abord, des difficultés sont rencontrées pour obtenir certaines espèces de Tricholomatacées, rares à l'état naturel (*Clitocybe concava*, *Tricholoma matsutake*, *Tricholoma giganteum*...). Les techniques de myciculture, décrites dans la partie I., sont souvent longues (quelques mois) et ne donnent pas toujours les résultats escomptés.

De plus, il faut savoir qu'aucun brevet ne peut protéger leur production. L'industrie pharmaceutique se risque peu à financer des essais thérapeutiques malgré des études encourageantes, la rentabilité ne serait pas intéressante.

Peu de textes règlementent l'usage thérapeutique des produits dérivés des champignons. On peut trouver sur le marché des champignons frais importés d'Asie, des espèces séchées, des tisanes, des compléments alimentaires... On trouve sur Internet de nombreuses annonces commerciales vantant les bienfaits pour la santé des champignons. Pour promouvoir leurs produits, les sites de vente en ligne (Mamaherb, Mycoceutix, Mushroomnutrition...) n'hésitent pas à se baser uniquement sur les résultats d'études menées sur l'animal et parus dans des revues scientifiques, allant jusqu'à afficher le lien internet des articles concernés. La majorité du temps, aucune mention ne porte sur la provenance champignons, leur quantité ou le dosage en métabolites actifs.



Figure 74 : Exemple de complément alimentaire contenant de la poudre d'*Armillaria mellea* vendu pour prévenir les vertiges et stimuler le système immunitaire (www.mushroomnutrition.com)

Avant leur mise sur le marché, les substances actives doivent être identifiées, des contrôles effectués, afin de garantir leur efficacité et leur innocuité. Des études commencent à être menées afin de déterminer la composition en substances actives des matières premières (mycélium ou sporophores). Au sujet de la recherche thérapeutique, les étapes à franchir avant de potentiels essais chez l'homme sont nombreuses et complexes.

Premièrement, il faut prouver que l'espèce possède une activité biologique et comprendre ses mécanismes en étudiant les modifications biologiques associées. Les expériences sont réalisées *in vitro* sur des lignées cellulaires, des souches microbiennes..., puis *in vivo* sur des souris ou des rats de laboratoire.

Dans un deuxième temps, il s'agit de rechercher, identifier les substances actives, confirmer leur activité chez l'animal, puis déterminer les doses efficaces et les doses toxiques avant de mener les expérimentations chez l'homme.

Mais des interrogations persistent, à savoir si les activités biologiques et les doses actives seront les mêmes chez l'homme. Une toxicité peut-elle se manifester ? En effet, ce n'est pas parce qu'un champignon a toujours été considéré comme non toxique qu'il ne renferme pas de métabolites toxiques.

II.2. Toxicité

Les champignons ont souvent mauvaise réputation à cause de la toxicité de certaines espèces. La toxicité, au sens large, représente les effets néfastes sur la santé provoqués par l'ingestion d'une substance. Elle peut être provoquée directement par le champignon par le biais de toxines, indirectement par la présence de polluants (pesticides, métaux lourds, déchets radioactifs...), par une contamination microbienne (décomposition) ou par l'intermédiaire de spores (pneumopathie d'hypersensibilité (Tsushima *et al.*, 2000 & 2001)). Pour une même espèce, la toxicité peut varier d'une région à l'autre selon le climat, la nature du sol... (Spoerke & Rumack, 1994).

De plus, on ne connaît pas la toxicité de toutes les espèces. Parfois même, une espèce que l'on pensait comestible est en fait toxique. Enfin, les substances actives extraites des espèces peuvent s'avérer être de véritables toxiques.

II.2.1. Suite à la consommation de champignons frais

Attirés par les qualités gustatives, et de plus en plus par les vertus médicinales des champignons, les cueilleurs amateurs ne sont pas à l'abri de confusions entre des espèces comestibles et toxiques.

Dans la famille des Tricholomatacées, on recense une vingtaine d'espèces toxiques qui peuvent causer des syndromes fonctionnels (bénins) ou lésionnels (engendrant le pronostic vital).

II.2.1.1. Syndromes fonctionnels

II.2.1.1.1. Syndrome gastro-intestinal

Nommé aussi syndrome résinoïdien, il regroupe les troubles digestifs isolés survenant moins de six heures après la consommation du champignon.

Les espèces rencontrées (*Tricholoma pardinum*, *Tricholoma album*, *Tricholoma venenatum*, *Lepista nuda*, *Lepista nebularis*...) peuvent induire des nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales une à deux heures après leur consommation et persistant quelques heures. Elles possèdent des toxines thermolabiles détruites par la chaleur, ce qui explique pourquoi on observe ces symptômes avec des champignons consommés crus.

Consommé en grande quantité, le tricholome tigré (*Tricholoma pardinum*) peut provoquer un malaise et des dommages hépatiques bénins (Becker *et al.*, 1976 ; Ammirati *et al.*, 1985).

L'armillaire couleur de miel (*Armillaria mellea*) est considérée comme comestible médiocre lorsqu'elle est mangée jeune. Pour certains, les intoxications seraient dues des exemplaires âgés ou mal conservés (Bon, 2004). Pour d'autres, il pourrait s'agir de phénomènes de sensibilisation suite à des consommations répétées (Couderc, 2008). Très récemment, des composés indoliques ont été dosés dans le champignon : 4,467 mg/100 g de L-tryptophane, 2,740 mg/100 g de tryptamine et 2,207 mg/100 g de sérotonine. Etant donné la toxicité de ces composés à fortes doses, il conviendrait de ne pas consommer excessivement *Armillaria mellea* (Muszyńska *et al.*, 2011).

Au Japon, le tricholome brûlé (*Tricholoma ustale*) est l'un des trois champignons responsables de la majorité des empoisonnements recensés.

L'**acide ustalique** et ses dérivés inhibent la Na⁺/K⁺ATPase intestinale donc l'absorption d'eau et de sodium par les entérocytes. Par conséquent, la consommation de cette espèce aboutit à une diarrhée (Sano *et al.*, 2002).

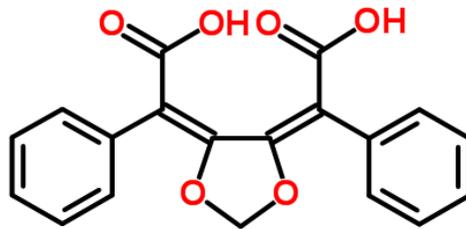


Figure 75 : Structure chimique de l'acide ustalique (www.chemspider.com)

En général, le traitement du syndrome résinoïdien est symptomatique. Il varie selon l'intensité des symptômes, allant de la simple réhydratation au domicile à l'hospitalisation en cas de facteurs de risque ou d'absence de régression des signes cliniques dans les heures qui suivent l'intoxication. Les vomissements et les diarrhées sont à respecter (pas d'anti-émétique et/ou d'anti-diarrhéique) (Danel & Barriot, 1999).

II.2.1.1.2. Effet antabuse

Le clitocybe à pied en massue (*Clitocybe clavipes*) est un champignon comestible peu réputé. Consommé avec de l'alcool, il provoque un effet antabuse caractérisé par un « flush syndrome ». Les symptômes se manifestent au bout de quelques minutes à quelques heures : rougeur de la face puis du cou et du thorax, œdème des mains, hypersudation, nausées et/ou vomissements, tachycardie, hypertension voire collapsus (Cochran & Cochran, 1978 ; Yamaura *et al.*, 1997).

Le mécanisme d'action serait identique à celui du coprin noir d'encre (*Coprinus atramentarius*) Il semblerait que des dérivés d'acides gras inhibent l'aldéhyde déshydrogénase engendrant une accumulation d'acétaldéhyde dans le sang (Kawagishi *et al.*, 2002).

II.2.1.1.3. Syndrome muscarinien

On le nomme aussi syndrome sudorien ou cholinergique. Il est causé par les petits clitocybes blancs : *Clitocybe dealbata*, *Clitocybe rivulosa*, *Clitocybe phyllophila*, *Clitocybe candicans*, *Clitocybe cerussata*, *Clitocybe graminicola* (suspecté)... qu'on peut aisément confondre avec le faux mousseron (*Marasmius oreades*) et le meunier (*Clitopilus prunulus*), très bons comestibles.

Ces champignons contiennent une forte quantité de **muscarine**, alcaloïde parasymphomimétique. L'action pharmacologique de la **muscarine** est proche de celle de l'acétylcholine. Quatre isomères sont présents dans les espèces : la **muscarine**, l'**épi-muscarine**, l'**allo-muscarine** et l'**épi-allo-muscarine** représentés chacun par les racémates D et L (Bélanger, 2009). La molécule la plus active est la **L-muscarine**.

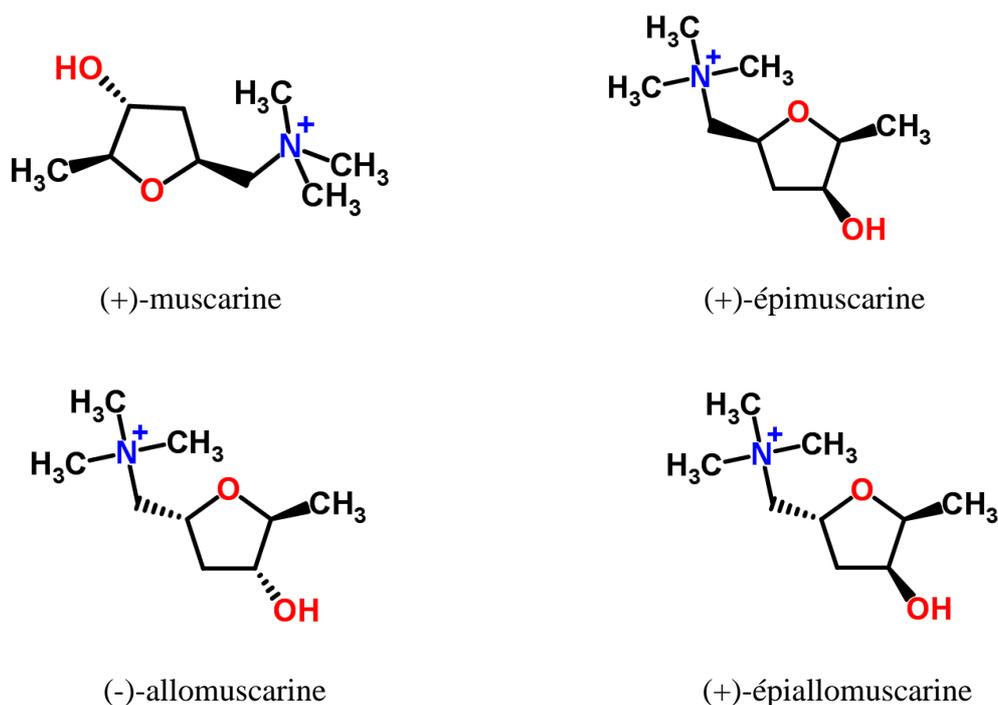


Figure 76 : Les quatre isomères de la muscarine (www.chemspider.com)

La biodisponibilité de la **muscarine** et de ses dérivés par voie orale est faible, justifiant l'intensité modérée des symptômes. Elle se fixe sur les mêmes récepteurs que l'acétylcholine engendrant une symptomatologie cholinergique qui apparaît dans un délai de quinze minutes

à deux heures. Des troubles digestifs sont très fréquents, se manifestent par des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des diarrhées abondantes... auxquels s'associent des signes parasymphomimétiques : une hypersécrétion (sueurs, larmoiement, rhinorrhée, hypersalivation,), un myosis et des troubles de l'accommodation, une bradycardie et une hypotension.

Les signes cliniques régressent spontanément au bout de deux à trois heures. Si ce n'est pas le cas, une réhydratation hydro-électrolytique par voie veineuse voire l'administration d'atropine, l'antidote de référence, s'impose. Des décès ont été mentionnés chez des patients avec des facteurs de risques (insuffisance cardiaque...) (Zetlaoui & Lenoble, 2004).

II.2.1.2. Syndromes lésionnels

II.2.1.2.1. Syndrome de rhabdomyolyse

Pendant de longues années, on a considéré les « bidaous » (*Tricholoma auratum*, *Tricholoma equestre* et *Tricholoma flavovirens*) comme très bons comestibles. Mais douze cas de rhabdomyolyse (dont trois mortels) rapportés en France entre 1992 et 2001 (Bedry *et al.*, 2001) et quatre cas en Pologne entre 2002 et 2008 (Anand *et al.*, 2009) ont fait revoir leur statut. Aujourd'hui, il est recommandé de ne pas les consommer et de consulter rapidement un médecin si des douleurs musculaires apparaissent (avis de la Direction Générale de la Santé, 2005). Depuis 2005, ils sont officiellement considérés comme toxiques, donc interdits à la vente (Décret n° 2005-1184 du journal officiel du 19 septembre 2005).

Entre vingt quatre heures et six jours après trois à six repas consécutifs de « bidaous », les victimes ressentent de l'asthénie, de l'hypersudation et des myalgies à la partie proximale des membres inférieurs. Au bout de 3 à 4 jours, les myalgies conduisent à une impotence fonctionnelle (rigidité des membres...) et une polypnée accompagnée d'un érythème facial, d'une coloration foncée des urines et de nausées sans vomissements.

Au niveau des signes biologiques, les CPK (Créatine PhosphoKinase) étaient au dessus des valeurs normales pour tous les patients (jusqu'à 600 000 UI/L) ainsi que les transaminases (ALAT et ASAT). En revanche, l'équilibre hydro-électrolytique et la fonction rénale étaient normaux.

Les signes cliniques et les valeurs biologiques ont régressé au bout de quinze jours sauf pour trois patients chez lesquels une majoration de la polypnée, l'apparition d'une hyperthermie maligne (supérieure à 42°C) et de troubles du rythme cardiaque entraîneront le décès. L'autopsie révélera des lésions du myocarde et des muscles squelettiques ainsi que des lésions rénales chez un patient (Anand *et al.*, 2009 ; Zetlaoui & Lenoble, 2004).

A l'époque, l'hypothèse avancée est la consommation importante et répétée de « bidaous ». Vu que 75% des patients ont survécu malgré des taux de CPK très élevés, certains scientifiques avancent la théorie d'une susceptibilité génétique, démasquée par le(s) composé(s) toxique(s) des champignons (Keller-Didier, 2004). Les expériences menées sur des souris confirment l'hypothèse avancée et signalent une toxicité cardiaque (inflammation du péricarde), musculaire (élévation des CPK) et hépatique (augmentation de la bilirubinémie) (Nieminen *et al.*, 2008). Aucune toxine n'a été identifiée à ce jour.

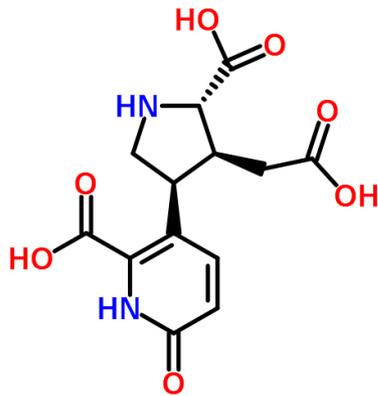
II.2.1.2.2. Syndrome acroméalgien

Il a été découvert au Japon en 1918 suite à la consommation de *Clitocybe acromelalga* (Ichimura, 1918). Ce syndrome n'avait jamais été décrit en Europe avant 1996. Cette année-là, en Savoie, un vacancier ramasse des champignons et propose sa cueillette à cinq personnes, pensant avoir trouvé des clitocybes inversés (*Lepista inversa*). Des symptômes de type paresthésie-dysesthésie accompagnés d'un œdème et d'un érythème surviennent 24 heures après la consommation de ces champignons. Il s'agit de sensations de « fourmillements », d'« engourdissement » et de « brûlures » évoluant par crises surtout la nuit, qui s'accroissent par la chaleur et régressent par des bains froids. Les médicaments antalgiques prescrits sont sans effet et les douleurs persisteront quelques semaines. De nombreuses analyses sont réalisées afin de diagnostiquer l'origine des douleurs, en vain.

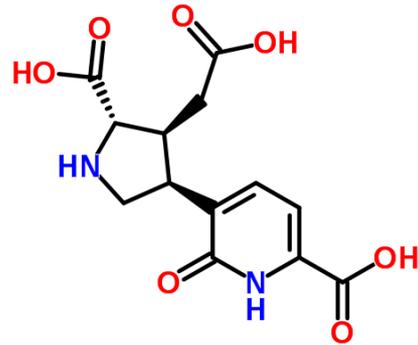
Deux cas similaires survenus dans la même région en 1979 et les signes cliniques rappelant ceux décrits avec *Clitocybe acromelalga* au Japon par Nakamura en 1987 aboutissent à l'imputation de l'espèce consommée.

En fait, le champignon récolté n'est pas *Lepista inversa* mais un « sosie » : *Clitocybe amoenolens*, espèce très proche de *Clitocybe acromelalga* (Centre de Toxicologie du Québec et du Centre Anti-Poison du Québec, 1999 ; Zetlaoui & Lenoble, 2004).

Les toxines isolées de ces deux espèces sont les acides acroméliques. Il existe deux isomères : l'**acide acromélique A (ACRO-A)** et l'**acide acromélique B (ACRO-B)** (Konno *et al.*, 1988).



acide acromélique A



acide acromélique B

Figure 77 : Structure chimique des acides acroméliques A et B (www.chemspider.com)

Les acides acroméliques sont des acides aminés neuro-excitateurs de structure proche de l'acide kaïnique. Ils activent les récepteurs du glutamate. L'action de l'**ACRO-A** serait un million de fois plus active que l'**ACRO-B**. Chez le rat, des injections intrathécales d'**ACRO-A** provoquent une allodynie au bout de cinq minutes. Il semblerait que les acides acroméliques provoquent une excitabilité des fibres nerveuses afférentes non myélinisées des muscles squelettiques (Taguchi *et al.*, 2009).

A ce jour, aucun lien véritable n'a été prouvé entre ces toxines et le tableau d'érythermalgie décrit chez les patients mais elles sont fortement suspectées.

II.2.2. Suite à des usages thérapeutiques

Dans certains cas, les champignons ne semblent pas toxiques pour l'homme et pourtant il renferme des substances qui le sont, mises en évidence lors d'expérimentations avec des animaux de laboratoires.

Evaluer la toxicité des champignons sur des animaux de laboratoire est très conversée, surtout lorsque les chercheurs utilisent la voie parentérale et que ces mêmes champignons n'ont aucun effet toxique sur l'homme lorsqu'ils sont consommés par voie orale.

Néanmoins, dans la perspective de nouveaux traitements à l'avenir, les études toxicologiques chez l'animal sont nécessaires afin d'en établir la sûreté. Ainsi, les animaux paraissent être de bons modèles expérimentaux car les signes cliniques et les lésions observés pourraient être les mêmes que ceux observés chez l'homme.

Par exemple, le leucopaxille blanc (*Leucopaxillus albissimus*) a un goût désagréable mais n'est pas considéré comme toxique. Pourtant, des extraits lyophilisés du Nigéria administrés à fortes doses (10 000 mg/kg) par voie intrapéritonéale à des souris déclenchent une agitation, une tachypnée, de la dépression, des convulsions puis la mort. Des lésions histologiques au cœur et au foie laissent penser que cette espèce n'est pas dénuée de toxicité si de forte quantités sont consommées (Ambali *et al.*, 2008).

La **lyophiline** du *Lyophyllum shimeji* affecterait le développement embryonnaire des souris (Chan *et al.*, 2010), la **cucurbitacine B** aurait une forte toxicité hépatique (Tabasso, 2006) et la **nébularine** ne peut être utilisée comme agent de chimiothérapie en raison de sa grande toxicité (Milton *et al.*, 1992).

Se pose aussi le problème de la toxicité à long terme de certaines espèces. A priori, selon l'usage traditionnel, très peu d'effets indésirables sont à mettre sur le compte des macromycètes. Cependant, les critères de sécurité d'emploi ne sont plus les mêmes qu'à l'époque où se soigner en consommant des champignons était sans risque. Les formes employées (gélules, poudre...) sont plus concentrées que les espèces naturelles et peuvent être prises en association avec des médicaments allopathiques ou de phytothérapie.

Dans le cas des compléments alimentaires, le risque est modéré, les substances actives sont des vitamines ou des polysaccharides employés à faible dose, mais dans le cas d'un principe actif pur, une toxicité peut apparaître alors que l'espèce d'origine est considérée comme comestible et consommée depuis des siècles.

Toute la lumière n'a donc pas été faite sur la toxicité immédiate et à long terme des Tricholomatacées qu'ils soient consommés à l'état frais, séchés ou sous forme de poudre, et de leurs métabolites. Parfois, des articles de revues scientifiques font référence à des

intoxications rares par les champignons ou leurs extraits.

Ainsi, un complément alimentaire contenant de la poudre de *Lyophyllum decastes* a déclenché une sévère hépatite cytolitique chez une chinoise au bout de trois mois (Iwasa *et al.*, 2006).

Chaque année, on recense des nouveaux cas d'intoxication. De plus, toutes les espèces toxiques ne possèdent pas leur antidote.

D'une part, la prévention passe par le conseil pharmaceutique suite à la cueillette d'espèces. D'autre part, elle passe par le renforcement des études toxicologiques chez l'animal avant toute mise sur le marché de substances actives.

II.3. Tableau récapitulatif

| <i>Espèce</i> | <i>Substances chimiques</i> | <i>Activité pharmacologique ou toxicologique</i> |
|--------------------------------|---|---|
| <i>Armillaria mellea</i> | 4-O-methylmelleolide Judéol Melleolides B et D Melleolides K Acide armillarique Arnamiol Polysaccharide Métalloprotéase à lysine <i>Armillaria mellea</i> metalloprotease AMG-1 Polysaccharide ? Polysaccharide | Antibactérienne (<i>Bacillus subtilis</i> et <i>Staphylococcus aureus</i>) Cytotoxique (lignées HCT-116, MCF-7, T Jurkat, T CCRF-CEM) Immunostimulatrice Fibrinolytique Protection cérébrale Antivertigineuse Anticonvulsivante Protection de la moelle osseuse des dommages du cyclophosphamide |
| <i>Armillaria luteo-virens</i> | Lectine | Cytotoxique (lignée MBL2) |
| <i>Calocybe gambosa</i> | ? | Hypoglycémique |
| <i>Catathelasma imperiale</i> | Catathéiasmols A-E | Inhibition de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase |
| <i>Catathelasma ventricosa</i> | Catacérébrosides A-C | Hépatoprotection |
| <i>Clitocybe acromelalga</i> | Acides acroméliques A et B | Syndrome acromélagien |
| <i>Clitocybe amoenolens</i> | | |

| | | |
|------------------------------|--|---|
| <i>Clitocybe alexandri</i> | ? ? α et δ-tocophérol | Antibactérienne (<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> et <i>Escherichia coli</i>) Antifongique (<i>Candida albicans</i>) Antioxydante |
| <i>Clitocybe candicans</i> | Muscarine | Syndrome muscarinien |
| <i>Clitocybe cerussata</i> | | |
| <i>Clitocybe clavipes</i> | Clavilactones A, B et D Diacétyl-CA et diméthyl-CA | Cytotoxique (inhibition des tyrosine kinases) |
| | Dérivés d'acides gras | Effet antabuse |
| <i>Clitocybe concava</i> | Concavine | Antibactérienne (<i>Bacillus subtilis</i> et <i>Bacillus cereus</i>) |
| <i>Clitocybe conglobata</i> | 3-keto-drimenol 3β-hydroxydrimenol 3β,11,12-trihydroxydrimene | Inhibition de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase |
| <i>Clitocybe dealbata</i> | Muscarine | Syndrome muscarinien |
| <i>Clitocybe geotropa</i> | ? | Antibactérienne (<i>Bacillus subtilis</i> et <i>Bacillus cereus</i>) |
| <i>Clitocybe gibba</i> | ? | Inhibition de la thrombine |
| <i>Clitocybe graminicola</i> | Muscarine | Syndrome muscarinien (suspecté) |
| <i>Clitocybe hydrogramma</i> | 10-hydroxy-isovaléral Acide hydrogrammique | Antibactérienne (<i>Bacillus subtilis</i> et <i>Bacillus cereus</i>) |

| | | |
|------------------------------|--|--|
| <i>Clitocybe nebularis</i> | Nébularine | Antibactérienne (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium avium</i> et <i>Mycobacterium phlei</i>) Antivirale (<i>Influenzae virus</i> type B) Antiparasitaire (<i>Entamoeba histolytica</i> et <i>Schistosoma mansoni</i>) Cytotoxique (cellules sarcomateuses de souris) Toxicité (à forte dose) |
| | 2,4 diphénylbut-2-éнал | Antibactérienne (<i>Bacillus subtilis</i> et <i>Bacillus brevis</i>) Antifongique (<i>Paecilomyces variotii</i>) Cytotoxique (lignée L1210) |
| | ? | Antivirale (<i>HSV1</i> et <i>HSV2</i> , <i>VSV</i> , <i>Poliovirus</i>) |
| | Acide nébularique A | Antivirale (<i>Coxsackie B virus</i>) |
| | Clitocybe nebularis lectin | Antiproliférative (lymphocytes T leucémiques) |
| | <i>Clitocybe nebularis</i> serine protease inhibitors | Insecticide |
| | Clitocypine | Antiproliférative (?) |
| <i>Clitocybe odora</i> | Polysaccharide | Immunostimulatrice & Anticancéreuse |
| | Acide ascorbique | Antioxydante |
| <i>Clitocybe phyllophila</i> | Muscarine | Syndrome muscarinien |
| <i>Clitocybe rivulosa</i> | | |
| <i>Laccaria amethystea</i> | Laccaridiones A et B | Antifongique (<i>Candida albicans</i>) |
| | Laccaridione B | Cytotoxique (lignées L-929 et K-562) |

| | | |
|---------------------------------|---|--|
| <i>Laccaria laccata</i> | β-tocophérol | Antioxydante |
| <i>Lepista inversa</i> | Clitocine Polysaccharide | Cytotoxique (lignées 3LL et L1210) Protection cérébrale Antioxydante |
| <i>Lepista nuda</i> | ? Vitamine B1 Polyphénols ? ? | Antibactérienne (<i>Micrococcus luteus</i> et <i>Micrococcus flavus</i>) Prévention du béri-béri Antioxydante Traitement des plaies et des abcès (usage externe) Syndrome gastro-intestinal |
| <i>Lepista flaccida</i> | Clitolactone | Antiparasitaire (<i>Ariolimax columbianus</i>) |
| <i>Leucopaxillus albissimus</i> | 2-aminoquinoline ? | Antibactérienne (<i>Burkholderia cenocepacia</i> et <i>Burkholderia cepacia</i>) Antiparasitaire (<i>Nippostrongylus brasiliensis</i>) Toxicité (à forte dose) |
| <i>Leucopaxillus gentianeus</i> | Cucurbitacine B Leucopaxillone A Leucopaxillone B 16-désoxycucurbitacine B 18-désoxyleucopaxillone A Cucurbitacine D | Cytotoxique (lignées HepG2, MCF-7 et NCI-H460) Cytotoxique (lignée NCI-H460) |
| <i>Leucopaxillus giganteus</i> | Clitocine | Cytotoxique (lignée HeLa) |
| <i>Lyophyllum connatum</i> | β-hydroxyergothionéine | Hépatoprotection |

| | | |
|---------------------------------|--|---|
| <i>Lyophyllum decastes</i> | <p>Polysaccharides</p> <p>?</p> <p>?</p> <p>?</p> <p>?</p> <p>Polysaccharides</p> <p>?</p> | <p>Immunostimulatrice & Anticancéreuse</p> <p>Hypoglycémique</p> <p>Hypocholestérolémiante</p> <p>Antihypertensive</p> <p>Antiallergique</p> <p>Protection des cellules immunitaires des effets néfastes de la radiothérapie</p> <p>Hépatite sévère (un cas recensé)</p> |
| <i>Lyophyllum shimeji</i> | <p>Lyophiline</p> <p>Lyophyllum antifungal protein</p> <p>?</p> | <p>Antivirale (VIH1) & Antifongique (<i>Physalospora piricola</i>)</p> <p>Toxicité (embryonnaire)</p> |
| <i>Termitomyces heimii</i> | Acides phénoliques | Antioxydante |
| <i>Termitomyces mammiformis</i> | | |
| <i>Termitomyces microcarpus</i> | Polysaccharides | Hypocholestérolémiante |
| <i>Termitomyces albuminosus</i> | Saponines et polysaccharides | Anti-inflammatoire & Analgésique |
| | Termitomycesphines A-F | Induction de la différenciation neuronale |
| <i>Tricholoma album</i> | ? | Syndrome gastro-intestinal |
| <i>Tricholoma auratum</i> | (22E,24R)-ergosta-7,22-diene-3 β ,5 α ,6 β -triol | Induction de la prolifération ostéoblastique |
| <i>Tricholoma equestre</i> | ? | Syndrome de rhabdomyolyse |
| <i>Tricholoma flavovirens</i> | | |

| | | |
|------------------------------|---|---|
| <i>Tricholoma giganteum</i> | Trichogine | Antivirale (VIH1) & Antifongique (<i>Physalospora piricola</i>) |
| | Laccase | Antivirale (VIH1) |
| | Polysaccharide | Immunostimulatrice & Anticancéreuse |
| | ? | Antihypertensive |
| <i>Tricholoma lobayense</i> | Polysaccharide | Immunostimulatrice & Anticancéreuse |
| <i>Tricholoma matsutake</i> | <i>Tricholoma matsutake</i> Fraction II | Immunostimulatrice & Anticancéreuse |
| | <i>Tricholoma matsutake</i>- derived polysaccharide fraction | |
| | <i>Tricholoma matsutake</i> polysaccharide | Antioxydante |
| | ? | Choc anaphylactique (un cas recensé) |
| <i>Tricholoma mongolicum</i> | Laccase | Antivirale (VIH1) |
| | Polysacchides | Antihypertensive Hypoglycémique |
| <i>Tricholoma orirubens</i> | Orirubénones A-G | Inhibition de la dégradation de l'acide hyaluronique |
| <i>Tricholoma pardinum</i> | ? | Syndrome gastro-intestinal |
| <i>Tricholoma saponaceum</i> | <i>Tricholoma saponaceum</i> metalloendopeptidase | Fibrinolytique |
| <i>Tricholoma ustale</i> | Acide ustalique | Toxicité (diarrhée) |
| <i>Tricholoma venenatum</i> | ? | Syndrome gastro-intestinal |
| <i>Tricholoma sp.</i> AUI | Trichomycines A et B | Antibactérienne (<i>Staphylococcus aureus</i> et <i>Streptococcus pneumoniae</i>) |

CONCLUSION

Cet ouvrage a permis de révéler les métabolites secondaires des Tricholomatacées découverts à ce jour, molécules diverses aux nombreuses propriétés biologiques.

Les champignons se présentent à la fois comme les meilleurs alliés de l'homme mais aussi comme ses pires ennemis. En effet, certaines espèces toxiques sont nuisibles pour l'homme, mais les aspects bénéfiques pour la santé que présentent d'autres espèces donnent des raisons d'espérer que la mycothérapie devienne une alternative thérapeutique à l'avenir. La mycologie avançant à grand pas, c'est un sujet qu'il faudrait réactualiser dans quelques années pour voir si des molécules auront été testées chez l'homme, voire même mises sur le marché.

Enfin, cet exposé se limite à la famille des Tricholomatacées. Dans le règne fongique, d'autres champignons macroscopiques, mais aussi microscopiques, possèdent des propriétés biologiques et toxiques. Nombreux sont les champignons utilisés dans l'industrie chimique ou alimentaire (les levures pour la préparation des fromages...), beaucoup moins le sont dans l'industrie pharmaceutique (le lentinan, extrait du *Lentinula edodes*, employé comme anticancéreux...). Qu'en sera-t-il dans quelques temps ?

III. BIBLIOGRAPHIES

III.1. Articles & ouvrages

AMBALI S.F., MAMMAN M., ADAUDI A.O., ESIEVO K.A., IBRAHIM N.D., ABUBAKAR M.S. (2008). Toxicological screening of lyophilized extract of some Nigerian wild mushrooms in mice. *Pakistan journal of biological sciences*, 11, 398-403.

AMMIRATI J.F., TRAQUAIR J.A., HORGAN P.A. (1985). Poisonous mushrooms of the northern United States and Canada. *Minneapolis: University of Minnesota Press*, 328-329.

AMOROS M., BOUSTIE J., PY M.L., HERVÉ V., ROBIN V., GIRRE L. (1997). Antiviral activity of homobasidiomycetes: Evaluation of 121 basidiomycetes extracts on four viruses. *Int J Pharmacog.*, 35, 255-260.

ANAND J.S., CHWALUK P., SUT M. (2009). Acute poisoning with *Tricholoma equestre*. *Przegląd Lekarski*, 66, 339-340.

ARNONE A., BAVA A., FRONZA G., NASINI G., RAGG E. (2005). Concavine, an unusual diterpenic alkaloid produced by the fungus *Clitocybe concave*. *Tetrahedron Letters* 46, 8037–8039.

ARNONE A., CARDILLO R., NASINI G. (1986). Structures of melleolides B-D, three antibacterial sesquiterpenoids from *Armillaria mellea*. *Phytochemistry*, 25, 471-474.

ARNONE A., NASINI G., VAJNA DE PAVA O. (1997). Marasmane Sesquiterpenes From The Basidiomycete *Clitocybe hydrogramma*. *Phytochemistry*, 46, 1099-1101.

AUTROU I., AMOROS M., BOUSTIE J., GIRRE L. (1993). Criblage de l'activité antivirale *in vitro* de macromycètes. *Plantes médicinales et phytothérapie*, 26, 347-355.

AVANZO P., SABOTIC J., ANZLOVAR S., POPOVIC T., LEONARDI A., PAIN R.H., KOS J., BRZIN J. (2009). Trypsin-specific inhibitors from the basidiomycete *Clitocybe nebularis* with regulatory and defensive functions. *Microbiology*, 155, 3971-3981.

BALDO A., MATHY A., VERMOUT S., TA BART J., LOSON B., MIGNON B. (2007). Les mécanismes d'adhérence des champignons responsables de mycoses superficielles. *Ann. Méd. Vét.*, 151, 192-199.

BECKER C.E., TONG T.G., BOERNER U., ROE R.L., SCOTT R.A.T., MacQUARRIE M.B., BARTTER F. (1976). Diagnosis and Treatment of *Amanita Phalloides*-Type Mushroom Poisoning. *West J Med*, 125, 100-109.

BEDRY R., BAUDRIMONT I., DEFFIEUX G., CREPPY E.E., POMIES J.P., RAGNAUD J.M., DUPON M., NEAU D., GABINSKI C., DE WITTE S., CHAPALAIN J.C., GODEAU P., BEYLOT J. (2001). Wild-mushroom intoxication as a cause of rhabdomyolysis. *The New England Journal of Medicine*, 345(11), 798-802.

BELANGER G. (2009). Chimie Organique. Hétérocyclique. Cor 706. *Département de chimie. Faculté des sciences. Université de Sherbrooke*, 37.

BERG A., REIBER K., DORFELT H., WALTHER G., SCHLEGEL B., GRAFE U. (2000). Laccaridiones A and B, New Protease Inhibitors from *Laccaria amethystea*. *The Journal of Antibiotics*, 53, 1313-1316.

BI Z., GUOYANG Z., LI T. (1993). The Macrofungus Flora of China's Guangdong Province. *Chinese University Press*, 264.

BIESELE J.J., CLARKE SLAUTTERBACK M., MARGOLIS M. (1955). Unsubstituted purine and its riboside as toxic antimetabolites in mouse tissue cultures. *Cancer*, 8, 87-96.

BON M. (2004). Champignons de France et d'Europe occidentale. *Editions Flammarion*, 142.

BOUCHET P., GUIGNARD J.L., POUCHUS Y.F., VILLARD J. (2005). Les champignons: mycologie fondamentale et appliquée. *Elsevier Masson*, 1-2, 17,21-22, 47, 86, 92, 100-104

BRZIN J., POHLEVENA J., OBERMAJERB N., SABOTIČA J., ANŽLOVARA S., SEPČIĆ K., KOSA J., KRALJD B., ŠTRUKELJ B. (2009b). Purification, characterization and cloning of a ricin b-like lectin from mushroom *Clitocybe nebularis* with

antiproliferative activity against human leukemic T cells. *Biochim Biophys Acta.*, 1790 (3), 173-181.

BRZIN J., ROGELJ B., POPOVIC T., STRUKELJ B., RITONJA A. (2000). Clitocypin, a New Type of Cysteine Proteinase Inhibitor from Fruit Bodies of Mushroom *Clitocybe nebularis*. *The Journal of Biological Chemistry*, 275, 20104-20109.

BRZIN J., SABOTIC J., GALENA K., POPOVIC T., LEONARDI A. (2007). Comparison of natural and recombinant clitocypins, the fungal cysteine protease inhibitors. *Protein Expression and Purification*, 53, 104–111.

BRZIN J., SABOTIC J., GALENA K., POPOVIC T., PUIZDAR V. (2009a). Macrocypins, a family of cysteine protease inhibitors from the basidiomycete *Macrolepiota procera*. *FEBS Journal*, 276, 4334-4345.

BYEON S. E., LEE J., LEE E., LEE S.Y., HONG E.K., KIM Y. E., CHO J.Y. (2009). Functional Activation of Macrophages, Monocytes and Splenic Lymphocytes by Polysaccharide Fraction from *Tricholoma matsutake*. *Arch. Pharm. Res.*, 32, 1565-1572.

CASSINELLI G., LANZI C., PENSA T., GAMBETTA R.A., NASINI G., CUCCURU G., CASSINIS M., PRATESI G., POLIZZI D., TORTORETO M., ZUNINO F. (2000). Clavilactones, a Novel Class of Tyrosine Kinase Inhibitors of Fungal Origin. *Biochemical Pharmacology*, 59, 1539-1547.

CENTRE DE TOXICOLOGIE DU QUEBEC ET DU CENTRE ANTI-POISON DU QUEBEC (1999). *Bulletin d'Information Toxicologique*, 15, 4-7.

CHAN G.C.F., CHAN W. K., SZE D.M.Y. (2009). The effects of β -glucan on human immune and cancer cells. *Journal of Hematology & Oncology*, 2, 25.

CHAN W.Y., NG T.B., LAM J.S.Y., WONG J.H., CHU K.T., NGAI P.H.K., LAM S.K., WANG H.X. (2010). The mushroom ribosome-inactivating protein lyophyllin exerts deleterious effects on mouse embryonic development *in vitro*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 85, 985-993.

CLERICUZIO M., MELLA M., VITA-FINZI P., ZEMA M., VIDARI GIOVANNI. (2004). Cucurbitane Triterpenoids from *Leucopaxillus gentianeus*. *J. Nat. Prod.*, 67, 1823-1828.

CLERICUZIO M., TABASSO S., AUSILIA BIANCO M., PRATESI G., BERETTA G., TINELLI S., ZUNINO F., VIDARI G. (2006). Cucurbitane Triterpenes from the Fruiting Bodies and Cultivated Mycelia of *Leucopaxillus gentianeus*. *J. Nat. Prod.*, 69, 1796-1799.

COCHRAN K.W. & COCHRAN M.W. (1978). *Clitocybe clavipes*: antabuse-like reaction to alcohol. *Mycologia*, 70(5), 1124-1126.

COUDERC J.M. (2008). Données nouvelles sur les champignons supérieurs toxiques. *Mémoire de l'Académie des Sciences, Art et Belles Lettres de Touraine*, 165-179.

COURTECUISSÉ R. & DUHEM B. (2000). Guide des champignons de France et d'Europe. *Editeur : Delachaux & Niestlé*.

DANEL V. & BARRIOT P. (1999). « Syndrome gastro-intestinal » dans *Intoxications aiguës en réanimation*. *Édition Arnette : 2e éd.*, 526-527.

DAS S.R., BAER H.P. (1991). Inhibition of axenically grown *Entamoeba histolytica* by purine nucleoside analogs and actions of natural nucleosides. *Trop Med Parasitol.*, 42(3), 161-163.

DING X., TANG J., CAO M., GUO C.X., ZHANG X., ZHONG J., ZHANG J., SUN Q., FENG S., YANG Z.R., ZHAO J. (2010). Structure elucidation and antioxidant activity of a novel polysaccharide isolated from *Tricholoma matsutake*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 47, 271–275.

DOLJAK B., STEGNAR M., URLEB U., KREFT S., UMEK A., CIGLARIC M., STRUKELJ B., POPOVIC T. (2001). Screening for selective thrombin inhibitors in mushrooms. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 12, 123-128.

DONATINI B. (2010). Introduction à la mycothérapie : généralités sur l'intérêt des principaux mycéliums. *Phytothérapie*, 8, 191-197.

DONNELLY DM., ABE F., COVENEY D., FUKUDA N., O'REILLY J., POLONSKY J., PRANGE T. (1985). Antibacterial sesquiterpene aryl esters from *Armillaria mellea*. *J Nat Prod.*, 48, 10-16.

DULGER B., CEM ERGUL C., GUCIN F. (2002). Antimicrobial activity of the macrofungus *Lepista nuda*. *Fitoterapia* 73, 695–697.

DÜRST U., BRUDER E., EGLOFF L., WÜST J., SCHNEIDER J., HIRZEL HO. (1991). *Micrococcus luteus*: a rare pathogen of valve prosthesis endocarditis. *Zeitschrift für Kardiologie*, 80(4), 294-298.

EBERLE J. & SEIBL R. (1992). A new method for measuring reverse transcriptase activity by ELISA. *Journal of Virological Methods*, 40, 347-356.

EHRENBERG, L., HEDSTRÖM, H., LÖFGREN, N., TAKMAN, B. (1946a). Antibiotic effect of Agarics on Tubercle Bacilli. *Svensk Kemisk Tidskrift*, 58, 269-270.

EHRENBERG, L., HEDSTRÖM, H., LÖFGREN, N., TAKMAN, B. (1946b). Inhibition of Tubercle Bacilli and *Brucella abortus* by Agarics. *Svensk Farmaceutisk Tidskrift*, 58, 645-646.

EL KOUNI M.H., MESSIER N.J., CHA S. (1987). Treatment of schistosomiasis by purine nucleoside analogues in combination with nucleoside transport inhibitors. *Biochem Pharmacol.*, 36, 3815-3821.

FALKENSAMMER B., PLEYER L., RESSLER S., BERG A., BORG-VON ZEPELIN M., NAGL M., LASS-FLORL C., SPETH C., DIERICH1 M.P. & WÜRZNER R. (2008). Basidiomycete metabolites attenuate virulence properties of *Candida albicans* *in vitro*. *Mycoses*, 51, 505-514.

FENG K., LIU Q.H., NG T.B., LIU H.Z., LI J.Q., CHEN G., SHENG H.Y., XIE Z.L., WANG H.X. (2006). Isolation and characterization of a novel lectin from the mushroom *Armillaria luteo-virens*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 345, 1573-1578.

GAO J.M., YANG X., WANG C.Y., LIU J.K. (2001). Armillaramide, a new sphingolipid from the fungus *Armillaria mellea*. *Fitoterapia*, 72, 858-864.

GERAULT A. (2005). Florule évolutive des Basidiomycotina du Finistère, Heterobasidiomycetes, Tricholomatales. *Version 2.1*, 36-150.

GU Y., UKAWA Y., OSHIMA M., SUZUKI I., MAENAKA T., CHOI I.S. (2005). Radioprotection and Antitumor Effect by *Lyophyllum decastes* Singer and Propolis in Mice. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 7, 213.

GUO Y., WANG H., NG T.B. (2005). Isolation of trichogin, an antifungal protein from fresh fruiting bodies of the edible mushroom *Tricholoma giganteum*. *Peptides*, 26, 575-580.

HANSEN H.P. & SCHADLER M. (1982). Pilze als Volksheilmittel in der Chinesischen Medizin. *Deutsche apotheker zeitung*, 122(37), 1844.

HARTMAN P.E. (1990). Ergothioneine as antioxidant. *Meth. Enzymol.*, 186, 310-318.

HATA K., SUGAWARA F., OHISA N., TAKAHASHI S., HORI K. (2002). Stimulative Effects of (22E,24R)-Ergosta-7,22-diene-3 β ,5 α ,6 β -triol from Fruiting Bodies of *Tricholoma auratum*, on a Mouse Osteoblastic Cell Line, MC3T3-E1. *Biol. Pharm. Bull.* 25(8), 1040-1044.

HAWKSWORTH D.L. (2001). The magnitude of fungal diversity: the 1.5 million species estimate revisited. *Mycol. Res.*, 105, 1422-1432.

HIBBETT D.S., BINDER M., BISCHOFF J.F., BLACKWELL M., CANNON P.F., ERIKSSON O.E., HUHDORF S., JAMES T., KIRK P.M., LÜCKING R., THORSTEN LUMBSCH H., LUTZONI F., MATHENY P.B., MCLAUGHLIN D.J., POWELL M.J., REDHEAD S., SCHOCH C.L., SPATAFORA J.W., STALPERS J.A., VILGALYS R., AIME M.C., APTROOT A., BAUER R., BEGEROW D., BENNY G.L., CASTLEBURY L.A., CROUS P.W., DAI Y.C., GAMS W., GEISER D.M., GRIFFITH G.W., GUEIDAN C., HAWKSWORTH D.L., HESTMARK G., HOSAKA K., HUMBER R.A., HYDE K.D., IRONSIDE J.E., KÖLJALG U., KURTZMAN C.P., LARSSON K.H., LICHTWARDT R., LONGCORE J., MIADLIKOWSKA J., MILLER A., MONCALVO J.M., MOZLEY-STANDRIDGE S., OBERWINKLER F., PARMASO E., REEB V., ROGERS J.D., ROUX C., RYVARDEN L., SAMPAIO J.P.,

SCHÜSSLER A., SUGIYAMA J., THORN R.G., TIBELL L., UNTEREINER W.A., WALKER C., WANG Z., WEIR A., WEISS M., WHITE M.M., WINKA K., YAO Y.J., ZHANG N. (2007). A higher-level phylogenetic classification of the Fungi. *Mycological Research.*, 111, 509-547.

HONG F., YAN J., BARAN J., ALLENDORF D. J.; HANSEN R.D., OSTROFF G.R., XING P.X., CHEUNG N.K.V., ROSS G.D. (2004). Mechanism by which orally administered β -1,3-glucans enhance the tumoricidal activity of antitumor monoclonal antibodies in murine tumor models. *J.Immunol.*, 173, 797-806.

HOSHI H., IJIMA H., ISHIHARA Y., YASUHARA T., MATSUNAGA K. (2008). Absorption and Tissue Distribution of an Immunomodulatory α -D-Glucan after Oral Administration of *Tricholoma matsutake*. *J. Agric. Food Chem.*, 56, 7715–7720.

HSIAO W.L.W., LI Y.Q., LEE T. L., LI N., YOU M.M., CHANG S.-T. (2004). Medicinal mushroom extracts inhibit ras-induced cell transformation and the inhibitory effect requires the presence of normal cells. *Carcinogenesis*, 25, 1177-1183.

ICHIKAWA K., ITO R., KOBAYASHI Y., AIHARA M., OSUNA H., AIHARA Y. (2006). A Pediatric Case of Anaphylaxis caused by Matsutake Mushroom (*Tricholoma matsutake*) ingestion. *Allergology International*, 55, 85-88.

ICHIMURA T. (1918). A new poisonous mushroom. *Bot. Gaz. (Tokyo)*, 65, 109-111.

ISHIHARA Y., IJIMA H., YAGI Y., HOSHI H., MATSUNAGA K. (2004). Inhibition of decrease in natural killer cell activity in repeatedly restraint-stressed mice by a biological response modifier derived from cultured mycelia of the basidiomycete *Tricholoma matsutake*. *Neuroimmunomodulation.*, 11, 41-48.

ISHIHARA Y., IJIMA H., YAGI Y., MATSUNAGA K. (2003). Enhanced recovery of NK cell activity in mice under restraint stress by the administration of a biological response modifier derived from the mycelia of the basidiomycete *Tricholoma matsutake*. *Stress.*, 6, 141-148.

IWASA M., KAITO M., HORIIKE S., YAMAMOTO M., SUGIMOTO R., TANAKA H., FUJITA N., KOBAYASHI Y., ADACHI Y. (2006). Hepatotoxicity associated with *Lyophyllum decastes* Sing. (Hatakeshimeji). *J Gastroenterol.*, 41(6), 606-607.

JORDHEIM L.P., GALMARINI C.M. ET DUMONTET C. (2005). Métabolisme, mécanisme d'action et résistance aux analogues de nucléosides cytotoxiques. *Bull Cancer*, 92, 239-248.

KALAMEES K. (2004). Palearctic Lyophyllaceae (Tricholomatales) in northern and eastern Europe and Asia : the genera : *Lyophyllum* s.str., *Hypsizygus*, *Gerhardtia*, *Calocybe* s.str., *Tricholomella*, *Rugosomyces*, *Asterophora*. *Scripta mycologica: 18, Tartu, Estonian Agricultural University, Institute of Zoology and Botany.*

KALYONCU F. & OSKAY M. (2008). Antimicrobial Activities of Four Wild Mushroom Species Collected from Turkey. *Proceedings of the Sixth International Conference on Mushroom Biology and Mushroom Products (29th September – 3rd October, Bonn, Germany.)*.

KAWAGISHI H., MIYAZAWA T., KUME H., ARIMOTO Y., INAKUMA T. (2002). Aldehyde Dehydrogenase Inhibitors from the Mushroom *Clitocybe clavipes*. *Journal of Natural Products*, 65, 1712-1714.

KAWAGISHI H., TONOMURAA Y., YOSHIDA H., SAKAI S. & INOUE S. (2004). Orirubenones A, B and C, novel hyaluronan-degradation inhibitors from the mushroom *Tricholoma orirubens*. *Tetrahedron*, 60, 7049-7052.

KELER-DIDIER C. (2003-2004). Les champignons supérieurs et le devoir de prudence du pharmacien. *Mémoires de l'Académie de Stanislas*, 425-441.

KIM J.H. & KIM Y.S. (1999). A fibrinolytic metalloprotease from the fruiting bodies of an Edible mushroom, *Armillariella mellea*. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 63, 2130-2136.

KIM J-H. & KIM Y.S. (2001). Characterization of a metalloenzyme from a wild mushroom, *Tricholoma saponaceum*. *Biosci Biotechnol Biochem.*, 65(2), 356-362.

KIM K.S., HUFNAGEL G., CHAPMAN N.M., TRACY S. (2001). The group B coxsackieviruses and myocarditis. *Rev Med Virol.*, 11, 355-68.

KIM S.K., IMA J., YUNB C.H., SOND J. Y., SOND C.G., PARKE D.K., HANA S. H. (2008). *Armillariella mellea* induces maturation of human dendritic cells without induction of cytokine expression. *Journal of Ethnopharmacology*, 119, 153-159.

KIM S.S., LEE J.S., CHO J.Y., KIM Y.E., HONG E.K. (2010). Process development for mycelial growth and polysaccharide production in *Tricholoma matsutake* liquid culture. *J Biosci Bioeng.*, 109, 351-355.

KIMURA C., NUKINA M., IGARASHI K., SUGAWARA Y. (2005). β -hydroxyergothioneine, a new ergothioneine derivative from the mushroom *Lyophyllum connatum*, and its protective activity against carbon tetrachloride-induced injury in primary culture hepatocytes. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 69, 357-363.

KOKEAN Y., NISHII T., FURUICHI Y. (2002). Effects of Hatakeshimeji (*Lyophyllum decastes* Sing.) diet on blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi*, 49, 126-129.

KOKEAN Y., NISHII T., SAKAKURA H., FURUICHI Y. (2005). Effect of Frying with Edible Oil on Antihypertensive Properties of Hatakeshimeji (*Lyophyllum decastes* Sing.) Mushroom. *Food Sci. Technol. Res.*, 11 (3), 339-343.

KONNO K., HASHIMOTO K., OHFUNE Y., SHIRAHAMA H., MATSUMOTO T. (1988). Acromelic acids A and B: potent neuroexcitatory amino acids isolated from *Clitocybe acromelalga*. *Journal of the American Chemical Society*, 110, 4807-4815.

KUBO I. & KIM M. (1986). Clitocine, a new insecticidal nucleoside from the mushroom *Clitocybe inversa*. *Tetrahedron Letters*, 27, 4277-4280.

LAM S.K. & NG T.B. (2001). First Simultaneous Isolation of a Ribosome Inactivating Protein and an Antifungal Protein from a Mushroom (*Lyophyllum shimeji*) Together with Evidence for Synergism of their Antifungal Effects. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 393, 271-280.

LEE C.H., DAANEN J.F., JIANG M., YU H., KOHLHAAS K.L., ALEXANDER K., JARVIS M.F., KOWALUK E.L., BHAGWAT S.S. (2001). Synthesis and Biological Evaluation of Clitocine Analogues as Adenosine Kinase Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 11, 2419-2422.

LEE D.H., KIM J.H., PARK J.S., CHOI Y.J., LEE J.S. (2004). Isolation and characterization of a novel angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptide derived from the edible mushroom *Tricholoma giganteum*. *Peptides*, 25, 621-627.

LEE S.Y., KIM J.S., KIM J.E., SAPKOTA K., SHEN M.H., KIM S., CHUN H.S., YOO J.C., CHOI H.S., KIM M.K., KIM S.J. (2005). Purification and characterization of fibrinolytic enzyme from cultured mycelia of *Armillaria mellea*. *Protein Expression and Purification*, 43, 10-17.

LEE W.H., HAN S.K., KIM B.S., SHRESTHA B., LEE S.Y., KO C.S., SUNG G.H., SUNG J.M. (2007). Proliferation of *Tricholoma matsutake* Mycelial Mats in Pine Forest Using Mass Liquid Inoculum. *Mycobiology*, 35(2), 54-61.

LEE W.Y., AHN J.K., KA K.H., PARK H. (2006). Culture of *Tricholoma matsutake* Mycelium using Solid Matrix. *Journal of Korean Forestry Society*, 95(3), 358-364.

LI M., ZHANG G., WANG H., NG T. (2010). Purification and Characterization of a Laccase from the Edible Wild Mushroom *Tricholoma mongolicum*. *J. Microbiol. Biotechnol.*, 20, 1069-1076.

LI Y.P., WU K.F., LIU Y. (2005). [Protective effect of *Armillaria mellea* polysaccharide on mice bone marrow cell damage caused by cyclophosphamide]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 30(4), 283-286.

LIU F., OOI V.E.C., LIU W.K., CHANG S.T. (1996). Immunomodulation and Antitumor Activity of Polysaccharide-Protein Complex From the Culture Filtrates of a Local Edible Mushroom, *Tricholoma lobayense*. *Gen. Pharmac.*, 27, 621-624.

LOFGREN N. & LUNING B. (1953). On the structure of nebularine. *Acta Chemica Scandinavica*, 7, 225.

LU Y.Y., AO Z.H., LU Z.M., XU H.Y., ZHANG X.M., DOU W.F., XU Z.H. (2008). Analgesic and anti-inflammatory effects of the dry matter of culture broth of *Termitomyces albuminosus* and its extracts. *Journal of Ethnopharmacology* 120, 432-436.

LYNCH T.P., PARAN J.H., PATERSON A. (1981). Therapy of Mouse Leukemia L1210 with Combinations of Nebularine and Nitrobenzylthioinosine S'-Monophosphate. *Cancer Research*, 41, 560-565.

MELVILLE D.B. (1959). Ergothioneine. *Vitam Horm*, 17, 155-204.

MERCAN N., DURU M. E., TURKOGLU A., GEZER K., KIVRAK I., TURKOGLU H., (2006). Antioxidant and antimicrobial properties of ethanolic extract from *Lepista nuda* (Bull.) Cooke. *Annals of Microbiology*, 56 (4), 339-344.

MILTON J.M., KONUK M., BROWN E.G. (1992). *Lepista nebularis*-Producer of nebularine. *Mycologist*, 6, 44-45.

MISIEK M., WILLIAMS J., SCHMICH K., HÜTTEL W., MERFORT I., SALOMON C.E., ALDRICH C.C., HOFFMEISTER D. (2009). Structure and Cytotoxicity of Arnamial and Related Fungal Sesquiterpene Aryl Esters. *Journal of Natural Products*, 72, 1888-1891.

MITSUNOBU Y., YUKIO K., SHUJI I. (2006). Effects of Functional Foodstuff (CM6271) Derived from Mycelia of a Basidiomycete *Tricholoma matsutake* on the Immune Function and Safety in Healthy Adult Subjects. *Journal of New Remedies & Clinics*, 55, 1934-1943.

MIURA T., KUBO M., ITOH Y., IWAMOTO N., KATO M., PARK S.R., UKAWA Y., KITA Y., SUZUKI I. (2002). Antidiabetic Activity of *Lyophyllum decastes* in Genetically Type 2 Diabetic Mice. *Biol. Pharm. Bull.*, 25(9), 1234-1237.

MIZUNO T., YEOHLUI P., KINOSHITA T., ZHUANG C., ITO H., MAYUZUMI Y. (1996). Antitumor activity and chemical modification of polysaccharides from niohshimeji mushroom, *Tricholma giganteum*. *Biosci Biotechnol Biochem.*, 60, 30-33.

MOMOSE I., SEKIZAWA R., HOSOKAWA N., LINUMA H., MATSUI S., NAKAMURA H., NAGANAWA H., HAMADA M., TAKEUCHI T. (2000). Melleolides K, L and M, new melleolides from *Armillariella mellea*. *J. Antibiot.*, 53, 137-143.

MOSS R.J., PETRIE C.R., MEYER R. B., DEE NORD L., WILLIS R.C., SMITH R.A., LARSON S.B., KINI G.D., ROBINS R.K. (1988). *J. Med. Chem.*, 31, 786–790.

MURBITO B., JENIE U.A., MUBARIKA S., KARDONO L.B.S. (2011). Lowering Cholesterol Effect of β -glucans Isolated of *Termitomyces eurhizus* Extracts by Oral Administration to Rats. *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 6, 90-96.

MUSZYNSKA B., MASLANKA A., EKIERT H., SULKOWSKA-ZIAJA K. (2011). Analysis of indole compounds in *Armillaria mellea* fruiting bodies. *Acta Poloniae Pharmaceutica , Drug Research*, 68, 93-97.

NABUBUYA A., MUYONGA J.H., KABASA J.D. (2010). Nutritional and Hypocholesterolemic properties of *Termitomyces microcarpus* mushrooms. *African Journal of Food, Agriculture, Nutrition and Development*, 10, 2235-2257.

NAKAMURA K., SHOYAMA F., TOYAMA J., TATEISHI K. (1987). Empoisonnement par le Dokou-sassa-ko. *Japanese Journal of Toxicology*, 0, 35-39.

NAKAMURA T., ITOKAWA Y., TAJIMA M., UKAWA Y., CHO K.H., CHOI J.S., ISHID T., GU Y. (2007). Radioprotective effect of *Lyophyllum decastes* and the effect on immunological functions in irradiated mice. *J Tradit Chin Med.*, 27(1), 70-75.

NATARAJAN K. (1979). South Indian Agaricales: V. *Mycologia*, 71, 853.

NEW DRUG GROUP, DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY, INSTITUTE OF MATERIA MEDICA OF CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCE (1977). Pharmacological actions of gastrodia watery preparation and fermentation liquid of *Armillaria mellea* on nervous system. *Chin. J. Med.*, 8, 470-472.

NIEMINEN P., KARJA V., MUSTONEN A.M. (2008). Indications of hepatic and cardiac toxicity caused by subchronic *Tricholoma flavovirens* consumption. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 781-786.

OBUCHI T., KONDOH H., WATANABE N., TAMAI M., OMURA S., YANG J.S., LIANG X.T. (1990). Armillaric acid, a new antibiotic produced by *Armillaria mellea*. *Planta Med*, 56(2), 198-201.

OHTSUKA S., UENO S., YOSHIKUMI C., HIROSE F., OHMURA Y., WADA T., FUJII T., TAKAHASHI E. (1973). Polysaccharides having an anticarcinogenic effect and a method of producing them from species of Basidiomycetes. *UK Patent 1331513*.

OVENDEN S., YU J., BERNAYS J., WAN S.S., CHRISTOPHIDIS L., SBERNA G., MURRAY TAIT R., WILDMAN H., LEBELLER D., PLATEL D., MAY T., MEURER-GRIMES B. (2005). Trichomycins A and B: Antibacterial Triterpenes from the New Species *Tricholoma* sp. AU1. *J. Nat. Prod.*, 68, 409-412.

PANG Z., ANKE H., STERNER O. (1994). A chemical investigation of the fruit bodies of *C. nebularis*. *Acta chemica scandinavica*, 48, 408-410.

PARK B.W., SHIN J.W., CHO J.H., SON C.-G., LEE Y.W., YOO H.S., LEE N.H., YUN D.H., CHO C.K. (2004). Effects of *Armillaria mellea* Extract on Macrophage and NK Cell Activity. *Korean J of Oriental Med.*, 25, 161-170.

PAULMYER-LACROIX O., BOULLU-CIOCCA S., OLIVER C., DUTOUR A., GRINO M. (2003). Glucocorticoides, 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 et obésité viscérale. *Médecine sciences*, 19, 473-476.

PFISTER J.R. (1988). Isolation and bioactivity of 2-aminoquinoline from *Leucopaxillus albissimus*. *Journal of Natural Products*, 51, 969-970.

PUTTARAJU N.G., VENKATESHAIAH S.U., DHARMESH S.M., NANJARAJ URS S.M., SOMASUNDARAM R. (2006). Antioxidant Activity of Indigenous Edible Mushrooms. *J. Agric. Food Chem.*, 54, 9764-9772.

QI J., OJIKI M., SAKAGAMI Y. (2000). Termitomycesphins A–D, Novel Neuritogenic Cerebrosides from the Edible Chinese Mushroom *Termitomyces albuminosus*. *Tetrahedron*, 56, 5835-5841.

QI J., OJIKI M., SAKAGAMI Y. (2001). Neuritogenic cerebrosides from an edible Chinese mushroom. Part 2: Structures of two additional termitomycesphins and activity enhancement of an inactive cerebroside by hydroxylation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 9, 2171-2177.

RAPIOR S., BREHERET S., TALOU T., BESSIERE J.M. (2003). Volatile flavor constituents of *Lepista nebularis*. *Cryptogamie, Mycologie*, 24, 159-166.

REN G., ZHAO Y.P., YANG L., FU C.X. (2008). Anti-proliferative effect of clitocine from the mushroom *Leucopaxillus giganteus* on human cervical cancer HeLa cells by inducing apoptosis. *Cancer Letters*, 262 190-200.

SAKAI S., TOMOMURA Y., YOSHIDA H., INOUE S., KAWAGISHI H. (2005). Orirubenones D to G, novel phenones from the *Tricholoma orirubens* mushroom. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 69, 1630-1632.

SANO Y., SAYAMA K., ARIMOTO Y., INAKUMA T., KOBAYASHI K., KOSHINO H., KAWAGISHI H. (2002). Ustalic acid as a toxin and related compounds from the mushroom *Tricholoma ustale*. *Chemical communications*, 13, 1384-1385.

SCHWAN W., DUNEK C., GEBHARDT M., ENGELBRECHT K., KLETT T., MONTE A., TOCE J., ROTT M., VOLK T., LIPUMA J., LIU X.-T., MCKELVEY R. (2010). Screening a mushroom extract library for activity against *Acinetobacter baumannii* and *Burkholderia cepacia* and the identification of a compound with anti-*Burkholderia* activity. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 9, 4.

SECRIST J.A., SHORTNACY-FOWLER A., BENNETT L.L., MONTGOMERY J.A. (1994). Synthesis and biologic evaluation of 8-substituted derivatives of nebularine (9- β -D-ribofuranosylpurine). *Nucleosides & nucleotides*, 13, 1017-1029.

SHIM J.O., CHANG K.C., LEE Y.S., PARK C.H., KIM H.Y., LEE U.Y., LEE T.S., LEE M.W. (2006). The Fruiting Body Formation of *Armillaria mellea* on Oak Sawdust Medium Covered with Ground Raw Carrots. *Mycobiology*, 34(4), 206-208.

SMITH C.M., SNYDER F.F., FONTENELLE L.J., HENDERSON J.F. (1974). Improved methods for the study of drug effects on purine metabolism and their application to nebularine and 7-deazanebularine. *Biochemical Pharmacology*, 23, 2023-2035.

SOLAK H., KALMIS E., SAGLAM H., KALYONCU F., (2006). Antimicrobial Activity of Two Wild Mushrooms *Clitocybe alexandri* (Gill.) Konr. And *Rhizopogon roseolus* (Corda) T.M. Fries collected from Turkey. *Phytotherapy Research*, 20, 1085–1087.

SPOERKE D.G. & RUMACK B.H. (1994). Handbook of Mushroom Poisoning: Diagnosis and Treatment. *CRC Press*, 39-45.

SUN Y., LIANG H., ZHANG X., TONG H., LIU J. (2009). Structural elucidation and immunological activity of a polysaccharide from the fruiting body of *Armillaria mellea*. *Bioresource Technology*, 100, 1860-1863.

SWAYZE E.E., DRACH J.C., WOTRING L.L., TOWNSEND L.B. (1997). Synthesis, antiproliferative and antiviral activity of imidazo[4,5-d]isothiazole nucleosides as 5:5 fused analogs of nebularine and 6-methylpurine ribonucleoside. *Journal of medicinal chemistry*, 40, 771-784.

TABASSO S. (2006). Fungal metabolites: isolation, structural characterization, bioactivity and synthesis. *Tesi (Dottorato Di Ricerca In Scienze Chimiche)*.

TAGUCHI T., TOMOTOSHI K., MIZUMURA K. (2009). Excitatory actions of mushroom poison (acromelic acid) on unmyelinated muscular afferents in the rat. *Neuroscience Letters*, 456, 69-73.

TAMM I., FOLKERS K., SHUNK C. H. (1955). Certain Benzimidazoles, Benzenes, And Ribofuranosylpurines As Inhibitors Of Influenza B Virus Multiplication. *Journal of Bacteriolog*, 72, 59-63.

TANG W. & EISENBRAND G. (1992). *Gastrodia elata* B1. Chinese drugs of plant origin. *Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag*, 545-548.

TSUSHIMA K., FUJIMOTO K., YAMAZAKI Y., TAKAMIZAWA A., AMARI T., KOIZUMI T., KUBO K. (2001). Hypersensitivity pneumonitis induced by spores of *Lyophyllum aggregatum*. *Chest*, 120(4), 1085-1093.

TSUSHIMA K., HONDA T., KUBO K. (2000). [Hypersensitivity pneumonitis caused by *Lyophyllum aggregatum* in two sisters]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.*, 38(8), 599-604.

UKAWA Y., ANDOU M., FURUICHI Y., KOKEAN Y., NISHII T., HISAMATSU M. (2001). Angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity and antitumor activity of Hatakeshimeji (*Lyophyllum decastes* sing.). *Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi*, 48, 58-63.

UKAWA Y., FURUICHI Y., KOKEAN Y., NISHII T., HISAMATSU M. (2002). Effect of Hatakeshimeji (*Lyophyllum decastes* Sing.) Mushroom on serum lipid levels in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 48(1), 73-76.

UKAWA Y., ITO H., HISAMATSU M. (2000). Antitumor effects of (1→3)-β--glucan and (1→6)-β-glucan purified from newly cultivated mushroom, Hatakeshimeji (*Lyophyllum decastes* Sing.). *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 90, 98-104.

UKAWA Y., IZUMI Y., OHBUCHI T., TAKAHASHI T., IKEMIZU S., KOJIMA Y. (2007). Oral administration of the extract from Hatakeshimeji (*Lyophyllum decastes* sing.) mushroom inhibits the development of atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 53, 293-296.

VAZ J.A., BARROS L., MARTINS A., SANTOS-BUELGA C., VASCONCELOS M.H., FERREIRA I. (2011). Chemical composition of wild edible mushrooms and antioxidant properties of their water soluble polysaccharidic and ethanolic fractions. *Food Chemistry*, 126, 610-616.

VAZ J.A., HELENO S.A., MARTINS A., ALMEIDA G.M., VASCONCELOS M. H., FERREIRA I. (2010). Wild mushrooms *Clitocybe alexandri* and *Lepista inversa*: *In vitro* antioxidant activity and growth inhibition of human tumour cell lines. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 2881-2884.

VON KEMAMI W. & HILAIRE V. (2006). Isolation, Structure Elucidation and Evaluation of Anti-inflammatory and Anti-infectious Activities of Fungal Metabolites. *Dissertation : Zur Erlangung des akademischen Grades doctor rerum naturalium.*

WANG H.X. & NG T.B. (2004). Purification of a novel low-molecular-mass laccase with HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activity from the mushroom *Tricholoma giganteum*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 315, 450-454.

WANG H.X., OOI V.E., NG T.B., CHIU K.W., CHANG S.T. (1996). Hypotensive and vasorelaxing activities of a lectin from the edible mushroom *Tricholoma mongolicum*. *Pharmacol Toxicol.*, 79(6), 318-323.

WOOD W.F., CLARK T.J., BRADSHAW D. E., FOY B.D., LARGENT D. L., THOMPSON B.L. (2004). Clitolactone: a banana slug antifeedant from *Clitocybe flaccida*. *Mycologia*, 96 (1), 23–25.

XIONG J. & HUANG J. (1998). [The A1- and non A1-effects of N6-(5-hydroxy-2-pyridyl)-methyl-adenosine on rat vas deferens]. *Yao Xue Xue Bao*, 33(3), 175-179.

XU D., SHENG Y., ZHOU Z.Y., LIU R., LENG Y., LIU J.K. (2009). Sesquiterpenes from Cultures of the Basidiomycete *Clitocybe conglobata* and their 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Inhibitory Activity. *Chem. Pharm. Bull.*, 57(4), 433-435.

YAMAURA Y., NAKAMURA K., ISHIHARA Y. (1997). Descriptive Epidemiology Of Mushroom Poisoning In Nagano Prefecture. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 38, 110-115.

YANG J.S., CHEN Y.W., FENG X.Z., YU D.Q., LIANG X.T. (1984). Chemical constituents of *Armillaria mellea* mycelium. I. Isolation and characterization of armillarin and armillaridin. *Planta Med.*, 50, 288-290.

YING I., XIAOLAN M., YICHEN Z., HUAAN W. (1987). Icones of medicinal fungi from China. *Koenigstein, Western Germany: Koeltz Scientific Books*, 255.

YOUNG K.J., BYEON S.E., LEE Y.G., LEE J. Y., PARK J., HONG E.K., CHO J.Y. (2008). Immunostimulatory Activities of Polysaccharides from Liquid Culture of Pine-Mushroom *Tricholoma matsutake*. *J. Microbiol. Biotechnol.*, 18, 95-103.

YU L., SHEN Y.S., MIAO H.C. (2006). Study on the anti-vertigo function of polysaccharides of *Gastrodia elata* and polysaccharides of *Armillaria mellea*. *Chin. J. Information*, 13, 29-36.

ZETLAOUI P. & LENOBLE M. (2004). « Intoxications par les champignons : syndromes majeurs » dans *Intoxications aux urgences*. Editeur : *ELSEVIER*, Collection : *EMC référence*, 220-237.

ZHANG G., HUANG Y., BIAN Y., WONG J.H., NG T.B., WANG H. (2006). Hypoglycemic activity of the fungi *Cordyceps militaris*, *Cordyceps sinensis*, *Tricholoma mongolicum*, and *Omphalia lapidescens* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Appl Microbiol Biotechnol* 72, 1152-1156.

ZHANG L., SHEN Y., ZHU H.J., WANG F., LENG Y., LIU J.K. (2009). Pentanol derivatives from basidiomycete *Catathelasma imperiale* and their 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases inhibitory activity. *J Antibiot (Tokyo)*, 62(5), 239-242.

ZHANG R.Y., ZHANG G.Q., HU D.D., WANG H.X., NG T.B. (2010). A Novel Ribonuclease with Antiproliferative Activity from Fresh Fruiting Bodies of the Edible Mushroom *Lyophyllum shimeiji*. *Biochem Genet*, 48, 658-668.

III.2. Sites internet

http://academic.evergreen.edu/projects/ants/tescbiota/mollusc/key/ari_col/aricol01.jpg

<http://healing-mushrooms.net/>

http://kinoko-ya.sakura.ne.jp/01eng/lyophyllum_shimeji01.htm

<http://mycorance.free.fr/>

<http://www.ambmuggia.it/forum/topic/4222-tricholoma-caligatum-varnauseosum/>

<http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/bb/bacillus.html>

<http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/bb/burkholderia.html>

<http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/bb/cereus.html>

<http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/pp/proteus.html>

<http://www.biomedsearch.com/attachments/display/00/19/51/52/19515245/1756-8722-2-25-2.jpg>

<http://www.champignonsmedicinaux.com/>

<http://www.chemspider.com/>

<http://www.colvir.net/prof/chantal.proulx/NYA/diversite.html>

http://www.danielwinkler.com/sersha___floccularia_luteo_virens_in_tibet.htm

<http://www.entrepreneur.com/tradejournals/article/194723672.html>

<http://www.fungimedicinal.com>

<http://www.glycoforum.gr.jp/science/word/lectin/LEA08E.html>

<http://www.insectscience.co.za/index.cfm?Aid=1885886232>

http://www.invs.sante.fr/presse/2004/le_point_sur/inf_a_baumannii_110204/index.html

<http://www.mamaherb.com/>

<http://www.mushroomexpert.com/>

<http://www.mushroomnutrition.com/armillaria-mellea>

<http://www.mushroomsandhealth.com/>

<http://www.myoceutix.com/>

<http://www.mycodb.fr/>

<http://www.myco-vaud.ch/gallery/smv2003>

<http://www.namyco.org/>

<http://www.rogersmushrooms.com/>

<http://www-mykopat.slu.se/Newwebsite/ex/Niclas/trip/trip.html>

<http://yuyugaku.exblog.jp/10307774/>

IV. GLOSSAIRE

- BASIODIOSPORE : Cellule reproductrice chez les Basidiomycètes.
- CESPITEUX : Réuni en touffes.
- CLAVÉ : En forme de massue.
- CONIDIE : Spore assurant la multiplication asexuée des champignons.
- CRENELÉ : Découpé.
- DICARYON : Cellule des champignons qui contient deux noyaux.
- FASCICULÉ : Disposé naturellement en faisceau.
- FLEXUEUX : Fléchi plusieurs fois dans sa longueur.
- HYPHES DANGEARDIENNES : Filaments formés par la multiplication des cellules à dicaryons et constituant le mycélium secondaire.
- INFUNDIBULIFORME : En forme d'entonnoir.
- MYCÉLIUM : Partie « végétative » du champignon.
- OVOÏDE : En forme d'œuf.
- RIMEUX : Qui a des fentes.
- SILICOLE : Qui croît en terrain siliceux.
- SQUAMULEUX : Couvert d'écailles.
- STRIGUEUX : Hérissé de poils courts et raides.
- UNCINÉ : En forme de crochet.

Florent Houis

Titre de la thèse :

Les champignons de la famille des Tricholomatacées : sources d'innovations thérapeutiques ?

Résumé de la thèse :

Les études menées par les scientifiques depuis plus de 30 ans ne laissent aucun doute sur l'intérêt de la mycothérapie ou traitement par les champignons. Parmi eux, la famille des Tricholomatacées regroupe de nombreuses espèces possédant des propriétés pharmacologiques diverses.

Les perspectives thérapeutiques sont nombreuses, mais pour l'heure limitées (difficultés pour cultiver certains champignons, absence de réglementations...).

Les intoxications causées par certaines espèces rappellent que les champignons peuvent aussi être de véritables poisons.

Mots-clés :

**TRICHOLOMATACÉES, MYCOTHÉRAPIE, PERSPECTIVES
THÉRAPEUTIQUES, TOXICITÉ**

JURY

**PRÉSIDENT : M. Yves-François POUCHUS, Professeur de Cryptogamie et Botanique
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ACCESSEURS : Mme Claire SALLENAVE-NAMONT, Maître de Conférences de Botanique
Faculté de Pharmacie de Nantes
M. Marc PAHUD, Pharmacien**
