

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
Nicolas ORION

Présentée et soutenue publiquement le 18 février 2013

Les champignons de l'ordre des Bolétales :
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. Florent HOUIS, Pharmacien

SOMMAIRE

LISTE DES TABLEAUX	6
TABLE DES ILLUSTRATIONS	7
INTRODUCTION.....	10
I. Présentation de l'ordre des bolétales.....	11
I.1. Généralités sur les macromycètes	11
I.1.1. Caractéristiques générales des macromycètes.....	11
I.1.2. Reproduction des basidiomycètes	13
I.2. Les bolétales.....	14
I.2.1. Généralités sur les bolétales	14
I.2.2. Description des bolétales.....	19
II. Propriétés biologiques et toxicité des boletales	58
II.1. Toxicité des bolétales.....	58
II.1.1. Toxicité par ingestion.....	58
II.1.1.1. <i>Paxillus involutus</i>	58
II.1.1.1.1. Report de cas	59
II.1.1.1.2. Prise en charge.....	60
II.1.1.1.3. Etude sur la cytotoxicité	60
II.1.1.2. Le syndrome résinoïdien.....	60
II.1.1.2.1. Symptomatologie.....	61
II.1.1.2.2. Prise en charge.....	61

II.1.1.2.3. Intoxication par <i>Boletus satanas</i>	61
II.1.1.2.4. Intoxication par <i>Omphalotus sp.</i>	62
II.1.1.3. Autres intoxications par ingestion	62
II.1.2. Toxicité par contact	63
II.2. Propriétés biologiques des boléales	65
II.2.1. Cytotoxicité des boléales et intérêt en cancérologie	65
II.2.1.1. Irofulvene, un anticancéreux issu de illudine S	65
II.2.1.1.1. Pharmacologie de l'irofulvene	66
II.2.1.1.2. Etude toxique de l'irofulvene	67
II.2.1.1.3. Etude clinique de l'irofulvene	70
II.2.1.1.4. Actualité de l'irofulvene.....	71
II.2.1.2. Bolésatine, le cytotoxique de <i>Boletus satanas</i>	71
II.2.1.2.1. Pharmacologie de la bolésatine	71
II.2.1.2.2. Etude de la toxicité de bolésatine	72
II.2.1.3. Suillusine de <i>Suillus granulatus</i>	73
II.2.1.4. Suilline de <i>Suillus placidus</i> et <i>Suillus granulatus</i>	74
II.2.1.5. Tylopilane de <i>Tylopilus felleus</i>	76
II.2.1.6. Extrait méthanolique de <i>Suillus collinitus</i>	77
II.2.1.7. Autres cytotoxiques présents chez les boléales	78
II.2.1.7.1. Lectine de <i>Boletus edulis</i>	78
II.2.1.7.2. L'atromentine, retrouvé dans <i>Paxillus panuoides</i>	78
II.2.1.7.3. Suillumide de <i>Suillus luteus</i>	79

II.2.1.7.4. Calopusines A~C de <i>Boletus pseudocalopus</i>	80
II.2.1.7.5. Les bolétinines de <i>Boletinus cavipes</i>	80
II.2.1.8. Hypothèse	80
II.2.1.8.1. Involutine de <i>Paxillus involutus</i>	80
II.2.1.8.2. Bolévénine de <i>Boletus venenatus</i>	81
II.2.1.8.3. Bolaffinine de <i>Boletus affinis</i>	82
II.2.2. Propriétés antioxydantes des boléales.....	82
II.2.2.1. Les neuroprotecteurs.....	83
II.2.2.1.1. Les curtisianes de <i>Paxillus curtisii</i>	83
II.2.2.1.2. Les leucomentines	84
II.2.2.2. Les autres molécules antioxydantes.....	85
II.2.2.2.1. BEBP issu de <i>Boletus edulis</i>	85
II.2.2.2.2. Les bolétinines A~J de <i>Boletinus cavipes</i>	86
II.2.2.2.3. Bolégrévilol de <i>Suillus grevillei</i>	87
II.2.2.3. Les champignons antioxydants.....	87
II.2.3. Propriétés anti-infectieuses des boléales.....	89
II.2.3.1. Propriétés antibactériennes	89
II.2.3.1.1. Illudine S (d' <i>Omphalotus</i>).....	89
II.2.3.1.2. Illudosine d' <i>Omphalotus nidiformis</i>	90
II.2.3.1.3. Tylopeptines A et B de <i>Tylopilus felleus</i>	91
II.2.3.1.4. Atromentine.....	92
II.2.3.1.5. Autres sources d'antibiotiques	92

II.2.3.1.5.1.	Rhizopogon roseolus	92
II.2.3.1.5.2.	Acide vulpinique de <i>Pulveroboletus ravenelii</i>	93
II.2.3.1.5.3.	Extrait de <i>Chamonixia pachydermis</i>	93
II.2.3.1.5.4.	Autres	94
II.2.3.2.	Propriétés antivirales.....	94
II.2.3.2.1.	Activité anti-VIH.....	94
II.2.3.2.1.1.	Lectine de <i>Boletus edulis</i>	95
II.2.3.2.1.2.	Flazine de <i>Suillus granulatus</i>	95
II.2.3.2.1.3.	Acide xérocomique.....	96
II.2.3.2.2.	Activité anti-HSV	97
II.2.3.2.3.	Autres boléales à activité antivirale	97
II.2.3.3.	Propriétés antifongiques	97
II.2.3.3.1.	Les cavipetines de <i>Boletinus cavipes</i>	97
II.2.3.3.2.	Extrait aqueux de <i>Tylopilus felleus</i>	98
II.2.3.3.3.	Autres boléales antifongiques	98
II.2.3.4.	Propriétés antiparasitaires et insecticides	99
II.2.3.4.1.	Lectine issue de <i>Xerocomus chrysenteron</i>	99
II.2.3.4.2.	<i>Omphalotus illudens</i> actif contre le vecteur de la malaria	99
II.2.4.	Autres propriétés des boléales.....	100
II.2.4.1.	Propriétés anti-inflammatoires.....	100
II.2.4.2.	Adjuvants de cancérologie.....	101
II.2.4.2.1.	<i>Xerocomus badius</i> , une source de théanine.....	101
II.2.4.2.2.	Dégradation de fibroblastes par <i>Suillus larcinus</i>	102
II.2.4.2.3.	Pulveravènes de <i>Pulveroboletus ravenelii</i>	102

II.2.4.3. Myotoxicité de <i>Boletus edulis</i>	103
II.2.4.4. Autres propriétés.....	104
III. Tableaux récapitulatifs	106
III. BIBLIOGRAPHIES	114
III.1. Articles & ouvrages.....	114
III.2. Sites internet	128

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 – activité cytotoxique de l’irofulvene sur des cellules pancréatiques (D’après VAN LAAR et al., 2004)</i>	68
<i>Tableau 2 – étude du pourcentage de survivant suite à l’injection de bolesatine chez les souris (D’après BASSET et al., 1995)</i>	73
<i>Tableau 3 – effet cytotoxique de la suilline sur différentes lignées cancéreuses (D’après LIU et al., 2009)</i>	76
<i>Tableau 4 – influence de tylopilane sur les cellules tumorales 180-TG crocker in vitro (D’après GRZYBEK et al., 1994)</i>	77
<i>Tableau 5 – cytotoxicité de l’extrait d’acetate d’ethyle de Paxillus involutus (d’après HABTEMARIAM, 1996)</i>	81
<i>Tableau 6 – Pouvoir antioxydant des curtisianes (d’après YUN et al., 2000)</i>	83
<i>Tableau 7 – Liste des études montrant le pouvoir antioxydant des boletales</i>	88
<i>Tableau 8 – activité antimicrobienne des tylopeptines A et B (D’après LEE et al., 1999)</i>	91

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 – Macromycète à tube	Figure 2 – Macromycète à lames	12
Figure 3 – Reproduction sexuée des basidiomycètes (d'après http://troglos.free.fr/)		13
Figure 4 – Classification des boléales		14
Figure 5 – Photo de <i>Gyrodon lividus</i> (d'après http://www.mycodb.fr/)		20
Figure 6 – Photo de <i>Boletus edulis</i> (d'après http://boletales.com/)		21
Figure 7 – Photo de <i>Boletus aestivalis</i> (d'après http://www.mycodb.fr/)		22
Figure 8 – Photo de <i>Boletus aereus</i> (d'après http://boletales.com/)		23
Figure 9 – Photo de <i>Boletus pinophilus</i> (d'après http://www.pharmanatur.com/)		24
Figure 10 – Photo de <i>Boletus calopus</i> (d'après http://www.mycodb.fr/)		25
Figure 11 – Photo de <i>Boletus radicans</i> (d'après http://www.mycodb.fr/)		26
Figure 12 – Photo de <i>Boletus luridus</i> (d'après http://www.mycodb.fr/)		27
Figure 13 – Photo de <i>Boletus erythropus</i> (d'après http://www.pharmanatur.com/)		28
Figure 14 – Photo de <i>Boletus satanas</i> (d'après http://www.mycodb.fr/)		29
Figure 15 – Photo de <i>Boletus emilei</i> (d'après http://www.mycodb.fr/)		30
Figure 16 – Photo de <i>Leccinum aurantiacum</i> (d'après http://www.mycodb.fr/)		31
Figure 17 – Photo de <i>Leccinum versipelle</i> (d'après http://www.rogersmushrooms.com/)		32
Figure 18 – Photo de <i>Leccinum duriusculum</i> (d'après http://www.mycodb.fr/)		33
Figure 19 – Photo de <i>Leccinum scabrum</i> (d'après http://www.mycodb.fr/)		34
Figure 20 – Photo de <i>Leccinum carpini</i> (d'après http://www.mycodb.fr/)		35
Figure 21 – Photo de <i>Pulveroboletus ravenelii</i> (d'après http://www.mushroomexpert.com/)		36
Figure 22 – Photo de <i>Tylopilus felleus</i> (d'après http://boletales.com/)		37
Figure 23 – Photo de <i>Xerocomus subtomentosus</i> (d'après http://www.mycodb.fr/)		38
Figure 24 – Photo de <i>Xerocomus chrysenteron</i> (d'après http://www.mycodb.fr/)		39
Figure 25 – Photo de <i>Xerocomus badius</i> (d'après http://mycorance.free.fr/)		40
Figure 26 – Photo de <i>Boletinus cavipes</i> (d'après http://www.pharmanatur.com/)		41

Figure 27 – Photo de <i>Suillus luteus</i> (d’après http://www.mycodb.fr/)	42
Figure 28 – Photo de <i>Suillus grevillei</i> (d’après http://www.mycodb.fr/)	43
Figure 29 – Photo de <i>Suillus tridentinus</i> (d’après http://www.mycodb.fr/)	44
Figure 30 – Photo de <i>Suillus granulatus</i> (d’après http://www.mycodb.fr/)	45
Figure 31 – Photo de <i>Suillus collinitus</i> (d’après http://www.pharmanatur.com/)	46
Figure 32 – Photo de <i>Suillus placidus</i> (d’après http://boletales.com/)	47
Figure 33 – Photo de <i>Suillus bovinus</i> (d’après http://boletales.com/)	48
Figure 34 – Photo de <i>Suillus viscidus</i> (d’après http://www.mycodb.fr/)	49
Figure 35 – Photo de <i>Strobilomyces strobilaceus</i> (d’après http://www.mycodb.fr/)	50
Figure 36 – Photo de <i>Paxillus involutus</i> (d’après http://www.mycodb.fr/)	51
Figure 37 – Photo de <i>Paxillus panuoides</i> (d’après http://www.mushroomexpert.com/)	52
Figure 38 – Photo de <i>Tapinella atrotomentosa</i> (d’après http://www.mushroomexpert.com/)	53
Figure 39 – Photo de <i>Hygrophoropsis aurantiaca</i> (d’après http://www.mycodb.fr/)	54
Figure 40 – Photo d’ <i>Omphalotus illudens</i> (d’après http://www.mushroomexpert.com/)	55
Figure 41 – Photo de <i>Gomphidius glutinosus</i> (d’après http://www.mycodb.fr/)	56
Figure 42 – Photo de <i>Rhizopogon roseolus</i> (d’après http://www.mycodb.fr/)	57
Figure 43 - Structure chimique d’irofulvene (d’après http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)	66
Figure 44 – Mécanisme d’action de l’irofulvene (d’après ESCARGUEIL et al., 2008)	66
Figure 45 – Aberrations chromosomiques induites par irofulvene (d’après WANG et al., 2007)	67
Figure 46 – Evolution du poids des tumeurs pancréatiques greffées en fonction du produit cytotoxique injecté (d’après VAN LAAR et al., 2004)	69
Figure 47 – Structure chimique de la suillusine (d’après http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)	74
Figure 48 – Structure chimique de la suilline (d’après http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)	75
Figure 49 – Structure chimique de l’atromentine (d’après http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)	79
Figure 50 – Séquence d’acide aminés N-terminale de la bolévénine et de la bolésatine (d’après MATSUURA et al., 2007)	81
Figure 51 – Le stress oxydatif – source de dégâts sur l’ADN (d’après http://www.lanutrition.fr/)	82
Figure 52 – Structure de leucomentines 3 et 4 (d’après SCHNEIDER et al., 2008)	84

<i>Figure 53 – efficacité des différents polysaccharides sur le radical hydroxyle et comparaison avec la vitamine C (Vc) (d’après LUO et al., 2012)</i>	86
<i>Figure 54 – Efficacité des différents polysaccharides sur le radical ABTS et comparaison avec la vitamine C (Vc) (d’après LUO et al., 2012)</i>	86
<i>Figure 55 – Structure chimique de bolégrévilol (d’après http://www.guidechem.com/)</i>	87
<i>Figure 56 – Structure chimique de l’illudosine (d’après http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)</i>	90
<i>Figure 57 – Représentation en 3D de la molécule de tylopeptine B (d’après GOBBO et al., 2010)</i>	92
<i>Figure 58 – Rappel du cycle du VIH dans la cellule infectée (d’après http://www.snv.jussieu.fr/)</i>	95
<i>Figure 59 – Structure chimique de flazinamide (d’après http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)</i>	96
<i>Figure 60 – Structure chimique de cavipetine B (d’après http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)</i>	98
<i>Figure 61 – Drosophila melanogaster</i>	99
<i>Figure 62 – Acyrthosiphon pisum</i>	99
<i>Figure 63 – Rappel du rôle des COX-1 et COX-2 (d’après http://asheducationbook.hematologylibrary.org/)</i>	100
<i>Figure 64 – Structure chimique de la théanine (d’après http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)</i>	101
<i>Figure 65 – Structure chimique de pulvéravène A (12R, 13R) (d’après http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)</i>	103
<i>Figure 66 – Structure chimique de pulvéravène B (12S, 13R) (d’après http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)</i>	103

INTRODUCTION

L'innovation thérapeutique est un véritable enjeu économique pour les grands groupes pharmaceutiques. Mais depuis quelques temps, les laboratoires ont de plus en plus de difficultés à trouver de nouveaux médicaments. Le monde fongique regorge de métabolites secondaires dont très peu sont exploités. L'objectif de ce travail est donc d'alerter sur la présence de molécules pharmacologiquement actives au sein des champignons, et en particulier des bolétales, ainsi que leur potentiel à développer le médicament de demain.

Dans la première partie, l'ordre des bolétales sera resitué dans le monde vivant et le monde fongique, puis les espèces présentes dans la seconde partie seront décrites.

Dans un second temps, il sera détaillé les différents métabolites secondaires issus des bolétales ainsi que leurs propriétés, répertoriés en fonction de leurs activités pharmacologiques et potentiellement thérapeutiques.

Enfin, des tableaux récapitulatifs viendront conclure l'exposé.

I. PRESENTATION DE L'ORDRE DES BOLETALES

I.1. Généralités sur les macromycètes

I.1.1. Caractéristiques générales des macromycètes

Les champignons sont des organismes eucaryotes pluricellulaires ou unicellulaires, constituant un groupe autonome au sein du monde vivant, indépendant des bactéries, des protistes, des végétaux et des animaux. Ils se comportent essentiellement en hétérotrophes vis-à-vis du carbone et utilisent les matières organiques comme source d'énergie. Ils sont consommateurs, décomposeurs, saprobiontes ou exceptionnellement parasites obligatoires (essentiellement sur les végétaux) (d'après <http://troglos.free.fr/>).

Sur le plan étymologique, « *Mycos* » vient du grec et signifie champignon ; il a donné en français mycète, que l'on retrouve dans macromycète ou micromycète. « *Fungus* » qui signifie également champignon mais en latin, a donné l'adjectif fongique ou encore le nom fonge.

Les champignons constituent un ensemble hétérogène dans lequel on retrouve les champignons-animaux (Mycétozoaires), les champignons algues (Oomycètes) et les champignons « vrais » (*Eumycota* ou *fungi*). Parmi les *Eumycota* (ou eumycètes), on distingue les ascomycètes, les basidiomycètes, les zygomycètes et les gloméromycètes (d'après le rapport du conseil supérieur d'hygiène publique de France, 2006) (PALENZUELA *et al.*, 2008) (HIBBETT *et al.* 2007).

Les ascomycètes sont constitués de champignons caractérisés par des spores formées à l'intérieur d'asques. On retrouve dans cet embranchement des champignons tels que des levures, des moisissures mais aussi quelques macromycètes comme les morilles, les truffes ou les pézizes ou encore des champignons associés aux algues dans les lichens. Les basidiomycètes regroupent les champignons dont les spores sont formés à l'extérieur dans des

structures spécialisées appelées basides. Les basidiomycètes regroupent la majorité des macromycètes, notamment l'intégralité des bolétales décrite dans la deuxième partie.

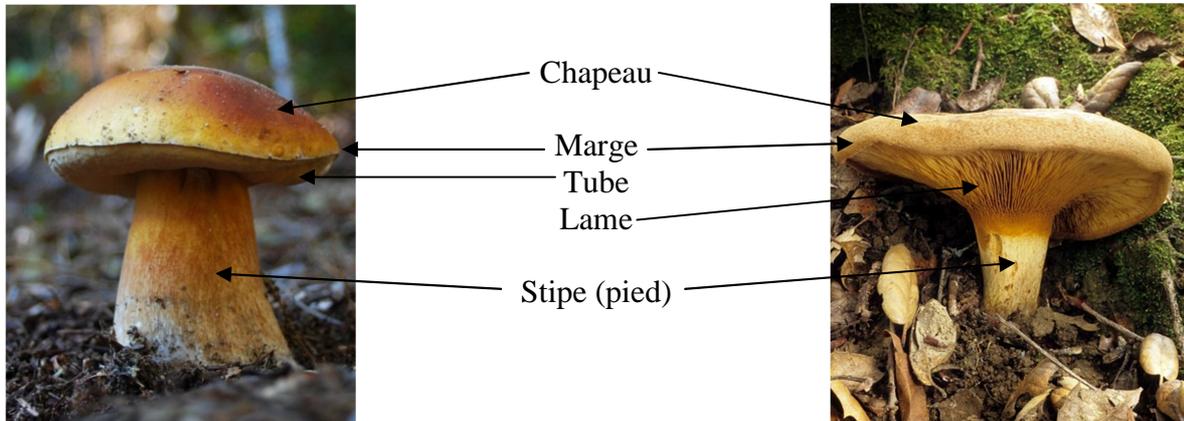


FIGURE 1 – Macromycète à tube

FIGURE 2 – Macromycète à lames

(Photos d'après <http://www.mushroomhobby.com/> et <http://www.mykoweb.com/>)

La terminologie des divisions est la suivante :

- *mycota* : embranchement
- *mycotina* : sous-embranchement
- mycètes : classe
- mycétidées : sous-classe
- ales : ordre
- acées ou - *aceae* : famille
- oidées ou - *oideae* : sous-famille

I.1.2. Reproduction des basidiomycètes

Parmi les basidiomycètes, on retrouve la majorité des espèces produisant des sporophores, qu'ils soient comestibles ou non. Ils sont communément appelés « champignons à chapeau ».

La reproduction des basidiomycètes peut être sexuée ou asexuée. La reproduction asexuée est caractérisée par la formation de conidies à l'extrémité des filaments de mycélium. Cette reproduction joue un rôle mineur en comparaison avec les ascomycètes. La reproduction sexuée consiste en la fusion des cytoplasmes de deux cellules indifférenciées appartenant à deux filaments voisins et donnant naissance à un mycélium secondaire. Il y a ensuite fusion des noyaux dans les basides à l'extrémité du mycélium qui donne naissance aux basidiospores.

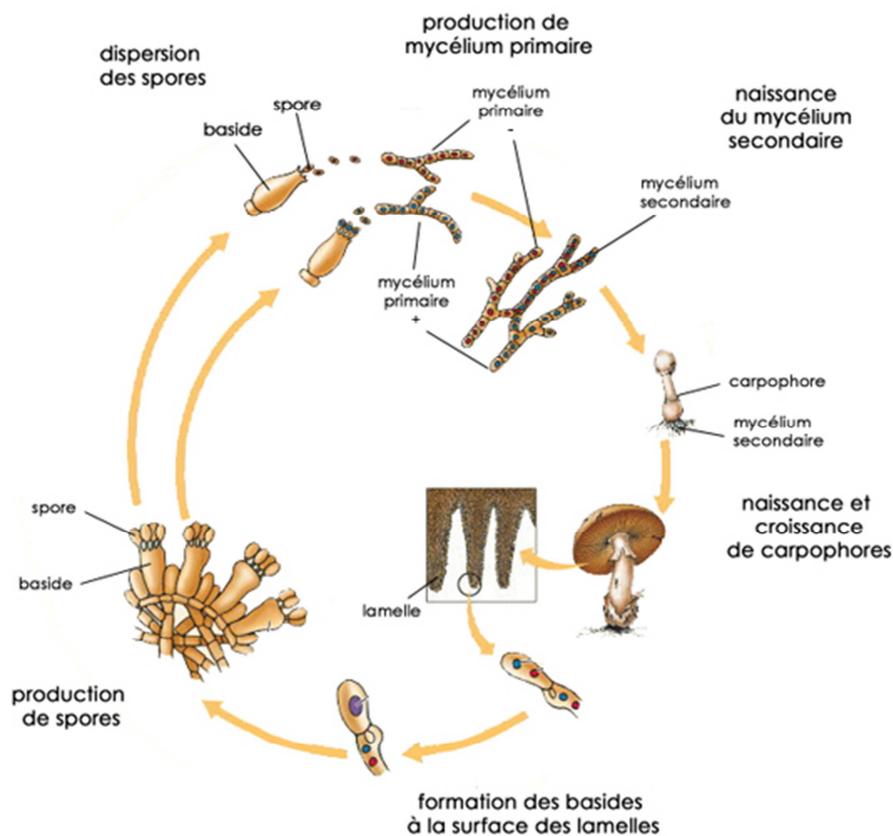


FIGURE 3 – Reproduction sexuée des basidiomycètes (d'après <http://troglos.free.fr/>)

I.2. Les boléales

I.2.1. Généralités sur les boléales

Selon la classification de HIBBETT *et al.* (2007), les boléales sont définis comme appartenant :

- embranchement des *basidiomycota*
 - Sous-embranchement des *agaricomycotina*
 - Classe des agaricomycètes
 - Sous-classe des *agaricomycetideae*
 - Ordre des boléales

Les boléales sont des basidiomycètes présentant un sporophore avec un hyménium tubuleux ou à lames anastomosées ou fortement fourchues et séparables de la chair. On a par conséquent l'habitude de séparer les boléales à tubes (les bolets) et les boléales à lames.

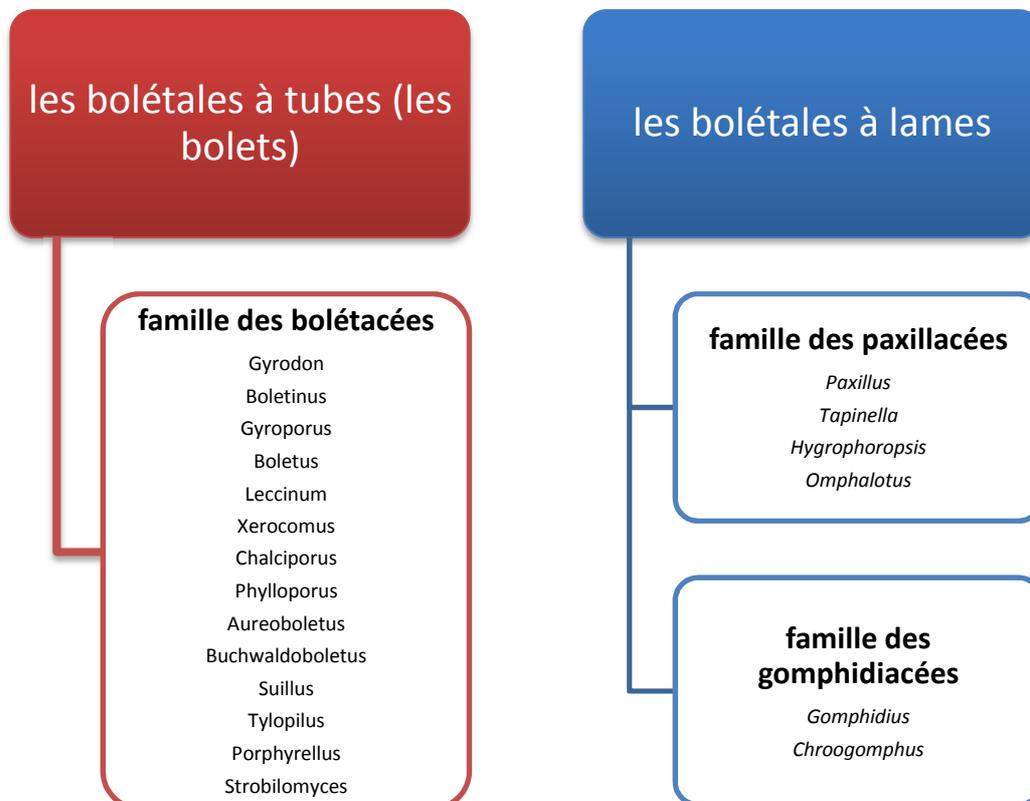


FIGURE 4 – Classification des boléales

Dans la figure ci-dessus, ne figure pas certaines familles mineures comme les rhizopogonacées (avec *Rhizopogon roseolus*).

Les bolétales regroupent un grand nombre d'espèces. La liste ci-dessous n'est pas exhaustive et ne comprend que les champignons cités en seconde partie.

1. Famille BOLETACEAE Chevalier

Les espèces de cette famille possèdent un hyménium tubuleux à pores variables (simples, amples, hexagonaux...) parfois allongés radialement ou pouvant rappeler des lames. Les spores sont le plus souvent fusiformes ou allongées.

a. Sous-famille GYRODONTOIDEAE Singer

Pour ces espèces, les tubes sont courts, peu séparables ou décurrents ou alors les pores sont très fins et le pied caverneux. On note la présence de boucles aux hyphes.

▪ Genre GYRODON Opatowski

Les pores sont petits ou moyens, il n'y a pas d'anneau. Les spores sont lisses à elliptiques.

b. Sous-famille BOLETOIDEAE Singer

Les espèces présentent des pores fins ou moyens, généralement réguliers. Le chapeau est souvent bombé. Le revêtement est glabre ou viscidule. Les spores sont jaunâtres à brun olivâtre.

▪ Genre BOLETUS Dill. : Fr.

Les espèces sont robustes avec un stipe puissant, trapu voire obèse. Les pores sont

arrondis petits à moyens. On note parfois un bleuissement au toucher ou à la coupe.

- Genre *LECCINUM* S.F. Gray

Le chapeau est le plus souvent hémisphérique ou fortement convexe. Il est de couleurs ternes ou rousses à orangé plus ou moins vif. Le stipe est subégal ou à peine fusiforme, rugueux, squamuleux ou raboteux. Les pores sont fins, de couleurs beiges à jaunâtres. Ces champignons ne présentent pas d'odeur remarquable.

- Genre *PULVEROBOLETUS* Murill pp. (genre *Buchwaldoboletus Pilat*)

Les pores sont petits. La chair est jaune et faiblement bleuissant.

- Genre *CHAMONIXIA*

L'hyménophore est de la forme d'un scléroderme fripé. Le sporophore se développe à la surface du sol et mesure entre 2 et 5 cm. Il n'y a pas de stipe. On note une odeur nauséabonde.

- Genre *TYLOPILUS* Karsten

Les spores sont roses. Les pores sont blanchâtres puis deviennent rosâtres. La chair est amère à douce.

c. Sous-famille *XEROCOMOIDEAE* Singer

Les espèces présentent un chapeau sec ou velouté, possédant plus ou moins des crevasses. Les pores sont souvent larges ou composés, jaunes à rouillés. Les hyphes sont généralement non bouclés.

- Genre *XEROCOMUS* Quélet

Le revêtement du chapeau est sec, plus ou moins velouté. La trame des tubes est régulière. Les pores et la chair sont jaune à jaunâtre. Le stipe est plus ou moins cylindrique, élancé et grêle.

d. Sous-famille *SUILLLOIDEAE* Singer

Ces espèces possèdent un chapeau visqueux, des pores jaunes à ochracées ou olivâtres. Le stipe est granuleux ou annelé.

▪ Genre *BOLETINUS* Kalchbr.

Les pores sont larges ou composés. Les tubes sont courts, larges et décurrents. L'anneau est pelucheux. Le stipe est creux.

▪ Genre *SUILLUS* Micheli ex Adanson

On retrouve ici des espèces moyennes ou peu charnues, au revêtement du chapeau visqueux et séparable de la chair. Les tubes sont adnés à plus ou moins décurrents. Les pores sont petits, fermés à amples, blanchâtres à jaunes. Le stipe est granuleux ou annelé.

e. Sous-famille *STROBILOMYCETOIDEAE* Gilb.

Les spores sont grisâtres à rosâtres.

▪ Genre *STROBILOMYCES* Berk.

Les spores sont elliptiques à subglobuleuses. Les pores sont gris, amples ou polygonaux. Le chapeau est feutré écailleux. Le stipe possède un anneau pelucheux plus ou moins fugace. La chair est rougissante puis noircissante.

2. Famille *PAXILLACEAE* Lotsy

Les espèces possèdent des lames décurrentes et anastomosées, ou fourchues, molles, facilement séparables du chapeau. Les spores sont courtes, ochracées ou blanchâtres.

▪ Genre *PAXILLUS* Fr.

Les spores sont brunes, elliptiques. Les lames sont décurrentes et anastomosées facilement séparables de la chair.

3. Famille TAPINELLACEAE C. HAHN

▪ Genre TAPINELLA (Fr. : Fr.) E.-J. Gilbert

Les spores sont brunes, elliptiques. Les lames sont serrées, fragiles, crème. La marge est enroulée.

4. Famille GOMPHIDIACEAE Singer

Les espèces ont un chapeau charnu souvent gras. Les lames sont épaisses, espacées et larges, décurrentes. Les spores sont fusiformes et noires.

▪ Genre GOMPHIDIUS Fr.

La chair est blanche voire partiellement colorée.

5. Famille HYGROPHOROPSIDACEAE Küh.

Le chapeau est infundibuliforme à maturité. Les lames sont minces et fourchues mais non anastomosées. Les spores sont blanches.

▪ Genre HYGROPHOROPSIS (Schroeter in Cohn) R. Maire

Ce sont des champignons d'aspect clitocyboïde. Les spores sont lisses, blanches à crème jaunâtre. Les lames sont fourchues. Ces espèces sont chimiquement liées aux *Boletaceae* par la synthèse d'atromentine.

6. Famille OMPHALATAACEAE Bresinsky

Les lames sont décurrentes, non fourchues et non anastomosées.

▪ Genre OMPHALOTUS Fayod

Le chapeau est plat, puis creusé. Les lames sont décurrentes, minces et serrées. Le

stipe est excentré. La chair est fibreuse, orange pâle. Les spores sont blanches à jaunâtres.

7. Famille RHIZOPOGONACEAE Gaüm. & Dodge

Les espèces de cette famille sont à part, mais présentent des affinités certaines avec les bolétales.

▪ Genre RHIZOPOGON Fr.

Les espèces présentent un sporophore hypogé semi-enterré sans base. La gléba est spongieuse, cloisonnée à nombreuses petites loges, blanche devenant olivâtre. Les spores sont lisses, elliptiques, avec deux gouttes huileuses au centre.

I.2.2. Description des bolétales

Ce chapitre énumère les différentes espèces de bolétales toxiques ou possédant des propriétés pharmacologiques et qui seront développés dans la seconde partie.

Les descriptions se basent sur le « Guide de poche de mycologie officinale » du Pr. POUCHUS (édition Lavoisier), sur le livre « Champignons de France et d'Europe occidentale » de M. BON (édition Flammarion) et sur divers sites internet comme

- <http://www.mycodb.fr/>,
- <http://mycorance.free.fr/>,
- <http://www.rogersmushrooms.com/>,
- <http://www.mushroomexpert.com/>,
- <http://www.pharmanatur.com/>,
- <http://boletales.com/>.

Omphalotus olearius et *Omphalotus illudens* seront présentés ensemble car ils sont confondus dans la plupart des ouvrages, malgré leur éloignement phylogénique (basé sur ADN ribosomal) (KIRCHMAIR *et al.*, 2004).

- Genre *GYRODON* Opatowski

- *Gyrodon lividus* (Bull. : FR.) Karsten



FIGURE 5 – Photo de *Gyrodon lividus* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : *Uloporus lividus* (Bull. : Fr.) Sacc., *Boletus lividus* (Bull. : Fr.), bolet livide, bolet de l'aulne

Description :

- Chapeau : 5 à 15 cm, charnu, brun jaunâtre, parfois à reflets rosâtres vers l'extérieur ; le revêtement est sec ou peu visqueux
- Tubes : franchement décurrents à pores fins ou moyens, courts, jaunâtres ou verdâtres, bleuissants
- Stipe : atténué à la base, parfois excentré, un peu fibrilleux, plus ou moins tordu, concolore puis brun vineux à partir de la base
- Chair : jaunâtre à bleuissement léger, avec des reflets rougeâtres dans le stipe
- Spores : courtes, elliptiques à presque sphériques, jaunâtres sous microscope
- Habitat : bois marécageux d'aulnes, sous feuillus
- Région du monde : Europe (peu commun)

Confusion : x

Comestibilité : comestible pour certains, non comestibles pour d'autres

- Genre BOLETUS Dill. : Fr.
- *Boletus edulis* Bulliard : Fries



FIGURE 6 – Photo de *Boletus edulis* (d'après <http://boletales.com/>)

Synonymes : cèpe de Bordeaux, cèpe du Périgord

Description :

- Chapeau : 12-25 cm, charnu à revêtement un peu lubrifié, d'un brun moyen un peu roussâtre ou fauve et souvent marbré de brun rougeâtre, marginelle longtemps blanche
- Tubes : tubes échancrés à libres ; pores blanchâtres puis lentement jaunâtres à verdâtres, petits
- Stipe : ventru, à réticule sommital parfois nul ou peu visible, blanchâtre sur fond pâle
- Chair : blanche, à odeur faible et saveur douce ou de noisette
- Spores : brun olive foncé, en fuseau, lisses, jaune verdâtre sous le microscope
- Habitat : en groupes ou isolés, dans les forêts de feuillus et de conifères, en été-automne
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (commun)

Confusion : *Boletus aestivalis* (bon comestible), *Tylopilus felleus* (immangeable car amer)

Comestibilité : très bonne, comestible réputé

- *Boletus aestivalis* (Paulet) Fries



FIGURE 7 – Photo de *Boletus aestivalis* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : cèpe d'été, *Boletus reticulatus* Schaeff.

Description :

- Chapeau : revêtement mat, parfois granuleux ou ridulé, d'un brun pâle uniforme, non blanchâtre vers la marge
- Tubes : pores très fins longtemps blanchâtres puis jaunâtres, jusqu'à brun-olivâtre en vieillissant
- Stipe : cylindrique, ni fusiforme, ni obèse, brun très pâle avec un réseau blanchâtre puis concolore, bien net et bien maillé, sur toute la longueur
- Chair : blanche, assez ferme, et rarement mangée par les vers
- Spores : spores fusiformes, jaune verdâtre sous microscope
- Habitat : forêts de feuillus ou de conifères, du printemps à l'automne ; bois plutôt aérés tels châtaigniers, chênes, charmes, etc. et aussi lisière de ceux-ci
- Région du monde : Europe (commun)

Confusion : *Boletus edulis* (comestible), *Tylopilus felleus* (immangeable car amer), *Boletus aereus* (comestible)

Comestibilité : excellente

- *Boletus aereus* Bulliard : Fries



FIGURE 8 – Photo de *Boletus aereus* (d'après <http://boletales.com/>)

Synonymes : cèpe bronzé, tête de nègre

Description :

- Chapeau : 15 (30) cm, brun foncé, à reflets bronzés ou fuligineux, revêtement mat à légèrement lubrifié
- Tubes : pores petits, blanchâtres puis crème et enfin jaunâtre sale
- Stipe : trapu à obèse, de couleur noisette, réseau fin en haut
- Chair : blanche, longtemps ferme et peu véreuse, avec une odeur et une saveur agréable
- Spores : brun olive, en fuseau, lisses, jaunâtres sous le microscope
- Habitat : forêts de feuillus, été-automne
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (assez commun)

Confusion : cèpe de Bordeaux (comestible)

Comestibilité : excellent comestible renommé

- *Boletus pinophilus* Pilat & Dermek



FIGURE 9 – Photo de *Boletus pinophilus* (d'après <http://www.pharmanatur.com/>)

Synonymes : cèpe des pins, *Boletus pinicola*

Description :

- Chapeau : souvent épais, charnu, d'un brun purpurin relativement chaud, revêtement mat d'aspect gouaché
- Tubes : tubes adnés, longs, initialement blancs, puis jaunâtres, vert olive ; les pores sont petits et ronds, concolores aux tubes
- Stipe : cylindrique avec une base dilatée à ventru-obèse, très robuste dans son jeune âge, plein de couleur ocre fauvâtre, avec un réseau concolore ou plus foncé chez les adultes
- Chair : blanche, ferme
- Spores : brun olive, en fuseau, lisses, jaunâtres sous le microscope
- Habitat : sous les pins, été-automne
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (assez commun)

Confusion : *Leccinum versipelle* (comestible passable), *Leccinum scabrum* (comestible passable), *Leccinum duriusculum* (comestible correct)

Comestibilité : comestible très recherché

- *Boletus calopus* Pers. : Fr.



FIGURE 10 – Photo de *Boletus calopus* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : bolet à beau pied

Description :

- Chapeau : 7-15 cm, robuste, blanchâtre, revêtement sec, finement velouté à feutré ; marge irrégulière, un peu enroulée
- Tubes : tubes longs, adnés, jaune verdâtres ; pores arrondis petits à moyens, jaune vif, bleuisant au toucher
- Stipe : un peu clavé ou peu ventru, puis élancé à la fin, avec réticule blanc sur fond rouge (jaune en haut, rouge en descendant puis brun)
- Chair : pâle, un peu bleuissante, moyennement amère mais peu agréable, à odeur vinaigrée
- Spores : sporée brun olivâtre clair, spores fusiformes, jaunâtres sous le microscope
- Habitat : forêts de feuillus ou de conifères, du milieu de l'été à la fin de l'automne
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (commun)

Confusion : *Boletus satanas* (indigeste), *Boletus radicans* (non comestible)

Comestibilité : comestible médiocre même après blanchiment, voire indigeste

- *Boletus radicans* Pers. : Fr.



FIGURE 11 – Photo de *Boletus radicans* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : *Boletus albidus* Rocques, bolet radicant, *Boletus pachypus*

Description :

- Chapeau : 15-25 cm, hémisphérique ou très épais, peu régulier, blanc terne, revêtement velouté, mat, blanchâtre puis un peu grisâtre avec l'âge ou à la manipulation
- Tubes : pores jaunes plus ou moins bleuissants
- Stipe : obèse, souvent globuleux au début puis ventru, à base atténuée, radicante
- Chair : ferme, blanche jaunâtre, bleuissante, nettement amère
- Spores : fusiformes, jaunâtres sous le microscope
- Habitat : forêts de feuillus (chênes, hêtres)
- Région du monde : Europe (assez commun)

Confusion : *Boletus calopus* (comestible médiocre)

Comestibilité : non comestible

- *Boletus luridus* Schaeffer : Fries



FIGURE 12 – Photo de *Boletus luridus* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : bolet blafard

Description :

- Chapeau : 10-13 cm, à revêtement un peu mat, d'un ocre terne, parfois lavé d'olivâtre sale, rarement à reflets orangés ou rougeâtres vers l'extérieur
- Tubes : d'arrondis à adnés sur le pied, longs, d'abord jaunâtres, puis olivâtres, bleuisant au toucher ; pores de couleur rouge orangé, petits et ronds
- Stipe : un peu cylindrique, réticulé de rouge sur fond jaunâtre à mailles allongées, plus gris terne vers le bas
- Chair : jaunâtre, parfois un peu vineuse vers le bas mais typiquement bordée de rouge sous les tubes ; bleuissement faible à moyen
- Spores : brun olive, en fuseau, lisses, jaunâtres sous le microscope
- Habitat : forêts de feuillus et de conifères, en été-automne
- Région du monde : Amérique du Nord et du Sud, Europe (assez commun)

Confusion : *Boletus queletii* (comestible), *Boletus erythropus* (comestible), *Boletus satanas* (indigeste)

Comestibilité : comestible variable après cuisson prolongée

- *Boletus erythropus* Persoon



FIGURE 13 – Photo de *Boletus erythropus* (d'après <http://www.pharmanatur.com/>)

Synonymes : bolet à pied rouge, la récompense du mycologue

Description :

- Chapeau : 15-20 cm, typiquement brun-châtain, parfois un peu orangé vers l'extérieur, hémisphérique à convexe, sec, velouté
- Tubes : arrondis sur le pied, longs, initialement jaunâtres, puis olivâtres, bleuisant au toucher ; pores de couleur rouge orangé, rouge-pourpre, petits et ronds
- Stipe : un peu ventru, puis fusiforme, pointillé de rouge sur fond jaune, non réticulé, bleuisant à la manipulation
- Chair : jaune à bleuissement intense ou rapide (qui disparaît à la cuisson)
- Spores : brun olive, en fuseau, lisses, jaunâtres sous le microscope
- Habitat : forêts de feuillus et de conifères, du printemps à l'automne, préférant les sols acides
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (très commun)

Confusion : *Boletus satanas* (indigeste), *Boletus luridus* (comestible variable), *Boletus rhodopurpureus* (comestible)

Comestibilité : bon comestible cuit, toxique cru ou mal cuit

- *Boletus satanas* Lenz



FIGURE 14 – Photo de *Boletus satanas* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : bolet satan

Description :

- Chapeau : volumineux, 20 (30) cm, longtemps hémisphérique, entièrement blanc, plutôt salissant à la manipulation, gris olivâtres à la fin
- Tubes : arrondis sur le pied, longs, initialement jaunâtres, puis verdâtres, bleuissant au toucher ; pores d'abord jaunes puis orangé vif, bleuissant à la pression, petits et ronds
- Stipe : trapu et très ventru de couleur rouge virant à l'orange puis au jaune vers le sommet, couvert d'un fin réseau rouge, souvent jaune verdâtre à la base
- Chair : blanche, peu bleuissante mais vite molle et salissante
- Spores : brun olive, en fuseau, lisses
- Habitat : dans les forêts calcaires de feuillus, en été-automne
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (assez commun)

Confusion : *Boletus erythropus* (comestible cuit, toxique cru), *Boletus luridus* (comestible variable après cuisson prolongée), *Boletus calopus* (comestible médiocre)

Comestibilité : indigeste, pouvant parfois donner quelques symptômes alarmants selon les régions, mais parfois consommé très jeune et bien cuit

- *Boletus emilei* Barbier



FIGURE 15 – Photo de *Boletus emilei* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : *Boletus spretus* Bertéa, *Boletus speciosus* ss. auct., bolet de boudier, bolet délaissé

Description :

- Chapeau : 6-14 cm, hémisphérique, marge ondulée, revêtement feutré à velouté, carmin brûlé
- Tubes : tubes très courts, faiblement décurrents, jaunes, bleuissants à la coupe ; pores jaunes bleuissants au toucher
- Stipe : excentré, trapu, radicant, plus rouge vers la base à réseau peu marqué ou incomplet
- Chair : jaune, rouge sous la cuticule du chapeau et à la base du stipe, bleuâtre à la coupe
- Habitat : tendances acidophiles, souvent sous châtaigniers
- Région du monde : Amérique du Nord (peu commun)

Confusion : *Boletus regius* (comestible)

Comestibilité : comestible

- Genre LECCINUM S.F. Gray
- *Leccinum aurantiacum* (Bulliard) S.F. Gray



FIGURE 16 – Photo de *Leccinum aurantiacum* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : *Leccinum rufum* (Schaeff.) Kreisel, *Boletus rufus* Schaeff. ex ss. auct. pp., bolet orangé, bolet rude orange

Description :

- Chapeau : 12-20 cm, très charnu, souvent hémisphérique au début, à revêtement rugueux et marge plus ou moins débordante ou appendiculée
- Tubes : arrondis sur le pied, très longs, d'abord blancs, puis grisâtres ; pores concolores aux tubes, petits et ronds
- Stipe : subfusiforme, à squames longtemps blanches puis orangées sur fond blanc
- Chair : molle dans le chapeau, tenace dans le pied, blanche virant au rose lilas à la coupe, avec une odeur et une saveur agréablement douceâtres
- Spores : brun, en fuseau, lisses
- Habitat : sous trembles ou bouleaux, du milieu de l'été à la fin de l'automne
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (peu commun)

Confusion : *Leccinum versipelle* (comestible passable), *Leccinum scabrum* (comestible passable), *Boletus pinophilus* (comestible)

Comestibilité : bon comestible

- *Leccinum versipelle* (Fries) Snell



FIGURE 17 – Photo de *Leccinum versipelle* (d'après <http://www.rogersmushrooms.com/>)

Synonymes : *Leccinum testaceoscarrum* (Secret.) Singer, *Boletus rufescens*, *Boletus versipellis* Fries, bolet roux, bolet roussissant, bolet rude changeant

Description :

- Chapeau : 5-15 cm, orange pâle ou sale, parfois jaunâtre et plus ou moins méchuleux, à marge fortement appendiculée
- Tubes : arrondis sur le pied, très longs, grisâtres, gris ocre brunâtre ; pores de couleur gris brun foncé, puis gris ocre, très petits et ronds
- Stipe : cylindrique ventru dans son jeune âge, puis cylindrique-clavé ; blanchâtre mais paraissant grisâtre car couvert de squamules brun sombres puis noires, vert à vert bleuâtre à la base
- Chair : blanchâtre, virant d'abord au gris-violet, puis au violet noirâtre à la coupe, sans odeur ni saveur particulière
- Spores : brun olivâtre, en fuseau, lisses
- Habitat : sous bouleaux ou peupliers, milieu de l'été à fin de l'automne
- Région du monde : Europe (peu commun)

Confusion : *Leccinum aurantiacum* (comestible), *Leccinum scabrum* (comestible passable)

Comestibilité : comestible passable

- *Leccinum duriusculum* (Schulz. In Fr.) Sing.



FIGURE 18 – Photo de *Leccinum duriusculum* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : *Boletus duriusculus* Schulzer, bolet rude des trembles, bolet des peupliers

Description :

- Chapeau : 10-15 cm, ferme à dur, hémisphérique puis convexe, cabossé, marge débordante, velouté, craquelé, brun grisâtre, brun chamois, café au lait, beige grisâtre
- Tubes : tubes crème grisâtre puis brun chocolat ; pores crème grisâtre rosé, brun chocolat au froissement
- Stipe : légèrement ventru ou subfusiforme, subréticulé ou à squames confuses et grisâtres sur fond blanchâtre à ocre sale
- Chair : dure à grisonnement lilacin ou un peu rosâtre dans le stipe
- Habitat : sous peupliers (*Populus tremula* et *Populus alba*), de la fin de l'été à la fin de l'automne
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (peu commun)

Confusion : *Leccinum versipelle* (comestible passable), *Leccinum scabrum* (comestible passable), *Boletus pinophilus* (comestible)

Comestibilité : comestible correct

- *Leccinum scabrum* (Bulliard : Fries) S.F. Gray



FIGURE 19 – Photo de *Leccinum scabrum* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : Bolet rude, *Boletus leucophaeus* Pers. ss. auct. non ss. Pers.,

Description :

- Chapeau : convexe, brunâtre, un peu lubrifié, à marge non débordante
- Tubes : arrondis sur le pied, très longs, d'abord blancs, puis grisâtres ; pores concolores aux tubes, petits et ronds
- Stipe : élancé, cylindracé ou clavé, à squames pâles
- Chair : molle dans le chapeau, tenace dans le pied, blanche immuable, susceptible de devenir tardivement blanc sale grisâtre, avec une odeur et une saveur agréablement douceâtre
- Spores : brun, en fuseau, lisses
- Habitat : sous feuillus, en particulier bouleaux, en été-automne
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (commun)

Confusion : *Leccinum duriusculum* (comestible correct), *Boletus pinophilus* (comestible)

Comestibilité : comestible passable

- *Leccinum carpini* (Schulz.) Reid



FIGURE 20 – Photo de *Leccinum carpini* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : bolet des charmes, bolet rude des charmes, *Leccinum pseudoscabrum* (Kallenb.) sutara, *Boletus scaber* ss. Quélet, *Leccinum griseum* (Quélet) Singer

Description :

- Chapeau : 8-13 cm, à revêtement lubrifié ou cabossé, comme martelé, plus ou moins crevassé à la fin, brun sale ochracé ou à reflets olivâtres
- Tubes : arrondis sur le pied, très longs, blanc jaunâtre nuancé de grisâtre ; pores concolores aux tubes, petits et ronds
- Stipe : assez élancé, à fines squames souvent disposées en lignes parallèles et verticales
- Chair : molle, blanchâtre, rosissante puis violacé noircissant
- Spores : brun, en fuseau, lisses
- Habitat : sous charmes, voire noisetiers, en été-automne
- Région du monde : Europe (assez commun)

Confusion : *Leccinum scabrum* (comestible passable), *Leccinum duriusculum* (comestible correct)

Comestibilité : comestible passable à noircissement peu appétissant

- Genre PULVEROBOLETUS Murill pp. (genre Buchwaldoboletus Pilat)
- *Pulveroboletus ravenelii* (Berk. & M.A. Curtis) Murill



FIGURE 21 – Photo de *Pulveroboletus ravenelii* (d'après <http://www.mushroomexpert.com/>)

Synonymes : *Boletus ravenelii* Berk. & M.A. Curtis

Description :

- Chapeau : 5-10 cm, convexe, sec, rouge orangé à rouge brunâtre, marge jaune incurvée vers l'intérieur
- Tubes : tubes longs, adnés ; les pores sont jaune vif, puis jaune terne et brun grisâtre
- Chair : blanche à jaune pâle puis bleuisant à la coupe ; pas d'odeur ni saveur caractéristique
- Habitat : forêts de feuillus et de conifères
- Région du monde : Amérique du Nord

Confusion : x

Comestibilité : comestible passable

- Genre TYLOPILUS Karsten
- *Tylopilus felleus* (Bulliard : Fries) P. Karsten



FIGURE 22 – Photo de *Tylopilus felleus* (d'après <http://boletales.com/>)

Synonymes : bolet chicotin, bolet amer, bolet de fiel, *Boletus felleus* Bulliard Fries

Description :

- Chapeau : 5-15 cm, chamois ou à reflets gris olivâtre, sec ou mat
- Tubes : d'arrondis à adnés sur le pied, longs, d'abord blanc puis rose carné ; pores concolores aux tubes, petits et ronds
- Stipe : cylindrique à base dilatée, claviforme, fusiforme à base atténuée, trapu-ventru dans son jeune âge, puis élancé, souvent courbé ; plein, concolore au chapeau, orné d'un réseau à grosses mailles allongées de couleur brun foncé, qui ressort nettement
- Chair : blanche, inodore mais à saveur très amère
- Spores : roses, en fuseau, lisses
- Habitat : feuillus acidophiles, chênaies, bruyères, hêtraies à houx, en été-automne
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (assez commun)

Confusion : *Boletus edulis* (comestible), *Boletus aestivalis* (comestible)

Comestibilité : immangeable car trop amer

- Genre XEROCOMUS Quélet
- *Xerocomus subtomentosus* (Linné : Fries) Quélet



FIGURE 23 – Photo de *Xerocomus subtomentosus* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : bolet subtomenteux, *Boletus subtomentosus* Linné : Fries, bolet tomenteux

Description :

- Chapeau : 6-12 cm, convexe à revêtement un peu velouté, tomenteux, crème ochracé à jaunâtre pâle ou subolivâtre
- Tubes : arrondis sur le pied, de couleur jaune vif, puis jaune verdâtre, se tachant légèrement de bleu au toucher ; pores concolores aux tubes, assez grands, anguleux chez l'adulte
- Stipe : élancé, égal ou atténué vers le bas, lisse ou rayé, parfois sillonné, crème jaunâtre
- Chair : blanchâtre, jaunâtre, bleuissant par endroits à la coupe, avec une odeur et une saveur agréable
- Spores : brun olive, en fuseau, lisses
- Habitat : en groupe dans les forêts de conifères et de feuillus, en été-automne
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (assez commun)

Confusion : *Xerocomus chrysenteron* (comestible moyen)

Comestibilité : comestible

- *Xerocomus chrysenteron* (Bulliard) Quélet



FIGURE 24 – Photo de *Xerocomus chrysenteron* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : bolet à chair jaune

Description :

- Chapeau : 8-12 cm, convexe à revêtement vite crevassé, sec, ocre sale ou olivâtre sur fond rosé visible à la détersion ou dans les crevasses
- Tubes : d'arrondis à adnés sur le pied, assez longs, jaune-vert, se tachant de bleu-vert au toucher ; pores concolores aux tubes, assez grands
- Stipe : fibrilleux à strié, aminci à la base, souvent flexueux, jaunâtre, teinté de rouge (pointillé ou strié) surtout vers la base
- Chair : blanchâtre, jaunâtre, avec une fine bande rouge sous la cuticule et à la base du pied, bleuissant par endroits à la coupe, avec une odeur et une saveur agréable
- Spores : brun-olive, en fuseau, lisses
- Habitat : sous feuillus ou conifères, en été-automne
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (très commun)

Confusion : *Xerocomus armeniacus* (comestible passable), *Xerocomus rubellus* (comestible passable), *Xerocomus subtomentosus* (comestible)

Comestibilité : moyennement comestible

- *Xerocomus badius* (Fries : Fries) Kühner & Gilbert



FIGURE 25 – Photo de *Xerocomus badius* (d'après <http://mycorance.free.fr/>)

Synonymes : bolet bai, *Boletus badius* (Fries : Fries) Fries

Description :

- Chapeau : 5-15 cm, charnu, hémisphérique puis convexe, presque plan, cuticule d'abord finement veloutée puis lisse brillante, visqueuse par temps humide, marron, brun bai, brun châtain
- Tubes : assez longs, adnés, jaune verdâtre, bleuissants ; pores fins, blanchâtres puis jaune pâle et enfin jaune olivâtre sale, très bleuissant au toucher
- Stipe : lisse ou un peu fibrilleux, de taille et de forme variables, brun jaune plus ou moins roussâtre et brunâtre avec une zone jaune nette en haut du pied
- Chair : blanchâtre, bleuissant légèrement par endroits à la coupe, avec une odeur et une saveur agréable
- Spores : brun olive, en fuseau, lisses
- Habitat : feuillus ou conifères
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (très commun)

Confusion : avec d'autres *Xerocomus* (tous comestibles)

Comestibilité : bon comestible

- Genre BOLETINUS Kalchbr.
- *Boletinus cavipes* (Klotzsch : Fries) Kalchbrenner



FIGURE 26 – Photo de *Boletinus cavipes* (d'après <http://www.pharmanatur.com/>)

Synonymes : bolet à pied caverneux, bolet à pied creux

Description :

- Chapeau : 5-10 cm, convexe, charnu ou mamelonné, tomenteux à subécailleux, fauve jaunâtre à brun roussâtre, parfois châtain
- Tubes : décourants sur le pied, courts, assez adhérents à la chair du chapeau, en réseau veineux alvéolé, initialement de couleur jaune citrin, puis jaune olive ; pores concolores aux tubes, amples, anguleux et étirés
- Stipe : cylindrique avec une base légèrement dilatée à atténuée, parfois courbé ; toujours creux, floconneux, concolore au chapeau, avec un anneau floconneux-laineux, blanc
- Chair : jaunâtre, sans odeur ni saveur particulière
- Spores : jaune olive, en fuseau, lisses
- Habitat : sous mélèzes, en été-automne
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (assez commun)

Confusion : x

Comestibilité : moyenne

- Genre *SUILLUS* Micheli ex Adams
- *Suillus luteus* (Linné : Fries) Roussel



FIGURE 27 – Photo de *Suillus luteus* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : nonnette voilée, bolet jaune

Description :

- Chapeau : 4-10 cm, tout d'abord hémisphérique, puis plan convexe, avec souvent un mamelon large et bas ; cuticule visqueuse, lisse et brillante, parfois fibrilleuse, entièrement séparable, de couleur brunâtre, brun chocolat, brun jaunâtre, brun violacé
- Tubes : adnés sur le pied, longs, initialement jaunâtres, puis jaune-brun, olivâtres ; pores jaunâtres, petits et ronds
- Stipe : cylindrique, souvent atténué à la base, de couleur blanchâtre, jaunâtre, ponctué de brun violacé, avec un anneau membraneux très ample
- Chair : blanchâtre, blanc jaunâtre, nuancé de violet juste sous la cuticule
- Spores : brun olive, cylindriques / en fuseau, lisses
- Habitat : sous les pins
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (commun)

Confusion : *Suillus grevillei* (médiocre comestible), *Suillus granulatus* (+/- comestible)

Comestibilité : comestible, parfois purgatif si l'on n'enlève pas la pellicule visqueuse

- *Suillus grevillei* (Klotzsch : Fries) Singer



FIGURE 28 – Photo de *Suillus grevillei* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : bolet élégant, *Suillus elegans* (Schumacher) Snell

Description :

- Chapeau : 5-10 cm, lisse, visqueux, jaune orangé, souvent mamelonné ou conique au début.
- Tubes : adnés sur le pied, assez longs, de couleur jaune d'or, puis jaune olive, se tachant de gris rouille au toucher ; pores concolores au tubes, petits, arrondis-anguleux
- Stipe : visqueux avec un anneau membraneux fragile, blanchâtre ou jaunâtre, et un vague réseau au-dessus, jaune pâle au-dessus de l'anneau, jaune brunâtre en-dessous
- Chair : molle, jaune pâle plus ou moins marbrée de rosâtre ou de gris rosâtre, odeur faible de pélagonium
- Spores : jaune olive, en fuseau, lisses
- Habitat : sous mélèzes, plus rarement sous pins, en été-automne
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (assez commun)

Confusion : *Suillus luteus* (comestible), *Suillus bovinus* (comestible médiocre)

Comestibilité : comestible médiocre

- *Suillus tridentinus* (Bres.) Singer



FIGURE 29 – Photo de *Suillus tridentinus* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : bolet du trentin

Description :

- Chapeau : 5-12 cm, visqueux puis sec, marge appendiculée, revêtement fibrilleux à finement squamuleux, ocre orangé, fauve orangé, brun rougeâtre sur fond jaune orangé
- Tubes : décurrents, jaunâtres puis rouillés ; pores anguleux, étirés, jaune orangé puis brun cannelle rouillé
- Stipe : subréticulé, fibrilleux, avec un anneau membraneux blanchâtre puis jaunâtre
- Chair : jaunâtre et un peu rougissant à la base du stipe
- Habitat : strictement sous mélèzes

Confusion : x

Comestibilité : comestible médiocre

- *Suillus granulatus* (Linné : Fries) Roussel



FIGURE 30 – Photo de *Suillus granulatus* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : bolet granuleux, *Boletus granulatus* Linné : Fries, bolet granulé

Description :

- Chapeau : 5-10 cm, peu charnu, d'un roux vif parfois clair ou à reflets orangés, non ou peu marbré
- Tubes : adnés sur le pied, assez longs, de couleur jaune pâle, puis jaune olive ; les pores sont concolores aux tubes, petits, anguleux, pleurant des gouttelettes laiteuses chez le jeune
- Stipe : égal, pâle jaunâtre, à granulations en relief en haut du pied blanchâtres puis jaunissantes, un peu orangées à la fin
- Chair : jaune pâle plus foncée à la base du stipe, coloration rougeâtre faible
- Spores : brun ocre, en fuseau, lisses
- Habitat : sous les pins, en été-automne
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (très commun)

Confusion : *Suillus grevillei* (comestible médiocre), *Suillus bovinus* (comestible médiocre), *Suillus luteus* (comestible)

Comestibilité : moyenne, parfois purgatif

- *Suillus collinitus* (Fr.) Kuntze



FIGURE 31 – Photo de *Suillus collinitus* (d'après <http://www.pharmanatur.com/>)

Synonymes : *Suillus fluryi* Huijsman, bolet à base rose

Description :

- Chapeau : 10-15 cm, souvent un peu difforme ou bossu, à revêtement plus sombre, plus ou moins marbré et rappelant *Suillus luteus*
- Tubes : adnés à un peu décurrents ; pores moyens, jaunes, non ou peu pleurants
- Stipe : souvent tordu, fibrilleux, jaune citron en haut, brun rougeâtre vers le bas, ponctué de roussâtre ou de brunâtre, rose lilas à la base par le mycélium
- Chair : jaune surtout dans le stipe, plus orangée à rosâtre vers la base
- Spores : en fuseau, lisses, jaune pâle sous le microscope
- Habitat : sous les pins, en été-automne
- Région du monde : Europe (commun)

Confusion : *Suillus granulatus* (comestible moyen), *Suillus luteus* (comestible)

Comestibilité : moyenne, parfois purgatif

- *Suillus placidus* (Bonorden) Singer



FIGURE 32 – Photo de *Suillus placidus* (d'après <http://boletales.com/>)

Synonymes : bolet ivoire, bolet placide

Description :

- Chapeau : 6-10 cm, convexe à plan-convexe, visqueux, blanchâtre à blanc ivoire, plus ou moins tâché de jaunâtre ou de grisâtre
- Tubes : décurrents, blanchâtres puis jaune pâle ; pores jaunâtres se colorant en rose ou rougeâtre par l'ammoniaque
- Stipe : élancé, blanchâtre couvert de granulations brun rougeâtre
- Chair : molle, blanc jaunâtre, sans odeur ni saveur particulières
- Spores : jaunâtres, fusiformes
- Habitat : sous les pins à cinq aiguilles
- Région du monde : Europe (assez commun)

Confusion : x

Comestibilité : comestible médiocre

- *Suillus bovinus* (Linné : Fries) Roussel



FIGURE 33 – Photo de *Suillus bovinus* (d'après <http://boletales.com/>)

Synonymes : bolet des bouviers

Description :

- Chapeau : 5-10 cm, orangé terne, ou ochracé brunâtre, lisse, visqueux
- Tubes : adnés-décurrents sur le pied, pas très longs, jaune-brun, brun olive ; pores concolores aux tubes, très amples, anguleux et étirés radialement
- Stipe : grêle, un peu tordu, prumineux puis lisse, jaunâtre parfois teinté de violet à la base
- Chair : blanchâtre, blanc ochracé, sans odeur particulière et avec une délicate saveur légèrement acidulée
- Spores : brun olive, elliptiques-en fuseau, lisses
- Habitat : sous les pins à deux aiguilles, en été et en automne
- Région du monde : Europe (assez commun)

Confusion : *Suillus variegatus* (comestible très médiocre), *Suillus granulatus* (comestible moyen), *Suillus flavidus* (comestible médiocre)

Comestibilité : comestible médiocre, sans intérêt

- *Suillus viscidus* (L.) Roussel



FIGURE 34 – Photo de *Suillus viscidus* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : *Suillus laricinus*, *Boletus aeruginascens*, *Suillus aeruginascens*, bolet gris des mélèzes

Description :

- Chapeau : 5-10 cm, convexe, vite plat mais charnu, visqueux, d'un gris rosâtre pâle au début, puis gris olivâtre particulier et plus ou moins brun ensuite
- Tubes : adnés un peu décurrents, gris olivâtre sale ; pores amples, irréguliers un peu dentelés, beige olivâtre puis se salissant de gris olivâtre
- Stipe : un peu renflé à la base, lubrifié, avec un anneau membraneux blanchâtre, visqueux et un vague réseau au-dessus ; de couleur beige grisâtre au-dessus de l'anneau, beige brunâtre au-dessous
- Chair : molle, blanchâtre, marbrée de bleu verdâtre livide dans le pied
- Spores : spores brunes, fusiformes, lisses, jaune clair au microscope
- Habitat : sous les mélèzes
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (commun)

Confusion : x

Comestibilité : non comestible

- Genre *STROBILOMYCES* Berk.
- *Strobilomyces strobilaceus* (Scop.) Berk.



FIGURE 35 – Photo de *Strobilomyces strobilaceus* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : *Boletus strobilaceus* Scop., *Strobilomyces floccopus* (Vahl) P. Karst., *Boletus floccopus* Vahl, bolet pomme de pin

Description :

- Chapeau : 13-20 cm, charnu, hémisphérique, à larges squames fibrillo-laineuses, gris brunâtre à noirâtre ou ardoisées sur fond à peine plus pâle
- Tubes : longs, subdécurrents, grisâtres, rougissant au toucher ; pores grands, hexagonaux, grisâtres puis fuligineux noirâtres, noircissant au toucher
- Stipe : brun noirâtre, long, fibreux, lisse en haut, avec un anneau pelucheux
- Chair : molle, quoique coriace, gris blanchâtre, rougissant puis noircissant à la coupe
- Spores : larges, réticulées, grisâtres
- Habitat : forêts mixtes, souvent dans les vieilles hêtraies, acidophile
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (peu commun)

Confusion : x

Comestibilité : sans intérêt

- Genre PAXILLUS Fr.
- *Paxillus involutus* (Batsch : Fries) Fries



FIGURE 36 – Photo de *Paxillus involutus* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : paxille enroulé

Description :

- Chapeau : 10-15 cm, mamelonné au début puis un peu déprimé, avec la marge enroulée, typiquement costulée ; revêtement subsec, un peu visqueux ou lubrifié, seulement au début, brun jaunâtre à reflets olivâtres
- Lames : décurrentes sur le pied, serrées, fourchues, voire anastomosées, de couleur jaune argileux, se tachant de brun foncé au toucher, facilement détachables en bloc de la chair du chapeau par pression des doigts
- Stipe : cylindrique, avec une base atténuée, courbé ; plein, fibrilleux, concolore au chapeau et se maculant de brun au toucher
- Chair : jaune pâle, brun foncé à la coupe, inodore et légèrement amère
- Spores : ocre jaune, elliptiques, lisses
- Habitat : forêts de feuillus et de conifères, en été-automne
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (très commun)

Confusion : *Tapinella atrotomentosa* (comestible douteux)

Comestibilité : toxique, et même mortel à l'état cru ou mal cuit

- *Paxillus panuoides* (Fries : Fries) Fries



FIGURE 37 – Photo de *Paxillus panuoides* (d'après <http://www.mushroomexpert.com/>)

Synonymes : paxille faux panus, paxille en forme de *panus*

Description :

- Chapeau : 3-7 cm, brun jaunâtre pâle ou olivâtre, parfois lavé de violacé à la base, marge un peu enroulée, velouté puis excorié
- Lames : étroites, décurrentes, jaunes à orangées, se tachant de brunâtre au froissement
- Stipe : silhouette pleurotoïde, à stipe latéral ou nul
- Chair : ochracé pâle
- Spores : brunes, ovales, brun jaunâtre sous le microscope
- Habitat : sur bois ou souche de conifères
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (assez rare)

Confusion : x

Comestibilité : sans intérêt

- Genre TAPINELLA (Fr. : Fr.) E.-J. Gilbert
- *Tapinella atrotomentosa* (Fries)



FIGURE 38 – Photo de *Tapinella atrotomentosa* (d'après <http://www.mushroomexpert.com/>)

Synonymes : paxille à pied noir

Description :

- Chapeau : 12-20 cm, épais, plat à creusé, à marge peu cannelée et couleurs un peu sales, surface veloutée à pelucheuse
- Lames : jaunâtres, anastomosées à la base, très serrées, étroites, fragiles
- Stipe : plus ou moins excentré, court, trapu et un peu radicant, velouté à feutré, brun noir
- Chair : spongieuse, blanchâtre à chamois, brunâtre dans le stipe
- Spores : ocre brunâtre, ovoïdes, brun-jaunâtre sous le microscope
- Habitat : sur bois mort, surtout de conifères, parfois en touffes, en été-automne
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (peu commun)

Confusion : *Paxillus involutus* (mortel)

Comestibilité : comestibilité douteuse

- Genre *HYGROPHOROPSIS* (Schroeter in Cohn) R. Maire
- *Hygrophoropsis aurantiaca* (Wulfen : Fries) Maire



FIGURE 39 – Photo de *Hygrophoropsis aurantiaca* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : fausse girolle, clitocybe orangé

Description :

- Chapeau : 3-5 (8) cm, vite creux, à revêtement mat ou subvelouté, orangé à orangé brunâtre, parfois blanchâtre, marge enroulée au début
- Lames : serrées, fines, fourchues, orangées, ramifiées dichotomiquement 3 fois
- Stipe : grêle, atténué vers la base, creux, flasque, orangé, brunissant vers la base
- Chair : molle, orange pâle
- Spores : blanches, elliptiques, presque cylindriques à parois épaisses, blanches à jaune très pâle sous le microscope
- Habitat : sous feuillus ou conifères, parfois sur débris ligneux ou aiguilles
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (très commun)

Confusion : *Omphalotus illudens* (toxique), *Omphalotus olearius* (toxique), *Cantharellus tubaeformis* (comestible)

Comestibilité : bon comestible

- Genre *OMPHALOTUS* Fayod
- *Omphalotus illudens* (Schw.) Sacc.



FIGURE 40 – Photo d'*Omphalotus illudens* (d'après <http://www.mushroomexpert.com/>)

Synonymes : pleurote de l'olivier, clitocybe de l'olivier, *Omphalotus olearius* pp., clitocybe illusoire, faux clitocybe lumineux

Description :

- Chapeau : 8-15 cm, à revêtement lisse ou fibrilleux, d'un bel orangé vif au début, vite terni de brun rougeâtre sale avec l'âge, plat puis creusé et gardant un mamelon
- Lames : longtemps décurrentes, peu molles et non séparables, orangé vif puis sale, parfois à propriétés lumineuses
- Stipe : légèrement excentré, subconcolore, lisse
- Chair : pâle, fibreuse
- Spores : blanches, arrondies, lisses
- Habitat : sur souches, généralement en touffes sur châtaigniers ou oliviers
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (assez commun)

Confusion : *Cantharellus tubaeformis* (comestible)

Comestibilité : toxique

- Genre GOMPHIDIUS Fr.
- *Gomphidius glutinosus* (Sch. : Fr.) Fr.



FIGURE 41 – Photo de *Gomphidius glutinosus* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : gomphide glutineux, gomphide gluant, pied-de-rhubarbe, mufle de vache

Description :

- Chapeau : 7-12 cm, relativement charnu, un peu mamelonné au début, visqueux, grisâtre, parfois à reflets rosâtres
- Lames : décurrentes sur le pied, presque espacées, souvent fourchues, épaisses et d'aspect céracé, blanchâtres puis gris noirâtre
- Stipe : un peu en massue, subconcolore ou plus jaune vers la base
- Chair : blanche, jaune vers la base du pied, sans odeur ni saveur particulière
- Spores : noires, elliptiques / en fuseau, lisses
- Habitat : sous les conifères, les épicéas, voire en forêts de feuillus, en été-automne
- Région du monde : Amérique du Nord, Europe (commun)

Confusion : x

Comestibilité : comestible médiocre

- Genre RHIZOPOGON Fr.
- *Rhizopogon roseolus* (Corda) Th. M. Fries



FIGURE 42 – Photo de *Rhizopogon roseolus* (d'après <http://www.mycodb.fr/>)

Synonymes : *Rhizopogon rubescens*

Description :

- sporophore : sporophore en forme de pomme de terre, 2-5 cm de diamètre, un peu rugueux, couvert d'un réseau de rhizoïdes brunâtres à la base, blanchâtre puis ocre rose et enfin brun rougeâtre
- Gléba : crème, puis brun jaunâtre avec des tons olivâtres, odeur faible
- Spores : longuement elliptiques à fusiformes, lisses
- Habitat : bois de feuillus, plus rarement de conifères
- Région du monde : Europe (peu commun)

Confusion : x

Comestibilité : sans intérêt

II. PROPRIETES BIOLOGIQUES ET TOXICITE DES BOLETALES

II.1. Toxicité des bolétales

Les bolétales sont plutôt connus pour leur comestibilité que pour leur toxicité. Cependant, certains d'entre eux peuvent entraîner des désordres métaboliques lors de leur consommation. Cette toxicité implique souvent la présence de métabolites secondaires qui peuvent être intéressants pour la recherche pharmaceutique.

II.1.1. Toxicité par ingestion

Seules certains bolétales présentent une toxicité lors de l'ingestion. Cependant la littérature mentionne divers cas d'intoxication, y compris avec des espèces classées comme « comestible ». Je ne présente ici que les intoxications reconnues.

II.1.1.1. *Paxillus involutus*

L'intoxication par *Paxillus involutus* représente l'une des trois intoxications les plus fréquentes en Europe. Son ingestion va entraîner des troubles gastro-intestinaux avec un risque d'apparition d'une **anémie hémolytique** que l'on appelle « **syndrome *Paxillus*** » ou « syndrome paxillien ».

Lors du syndrome *Paxillus*, le patient va souffrir de coliques abdominales, de vomissements, de diarrhée, ainsi que des symptômes hémolytiques se manifestant par un subictère, une oligurie, une anurie, une hémoglobinurie, une douleur rénale voire un choc (HABTEMARIAM, 1996).

La toxicité de *Paxillus involutus* semble résulter d'une **réaction immuno-allergique** plutôt que d'une réaction toxicologique à proprement parlé. En effet, l'antigène du champignon stimule la formation d'un **complexe auto-immun** qui va secondairement s'attacher à la surface des globules rouges provoquant ainsi leurs agglutinations puis leurs destructions après activation du système du complément (HABTERMARIAM, 1996 ; WINKELMANN *et al.*, 1982 ; WINKELMANN *et al.*, 1986).

II.1.1.1.1. Report de cas

- En 1982, un homme de 37 ans a ressenti des vertiges et des nausées suite à l'ingestion d'un plat de *Paxillus involutus*. Les symptômes ont spontanément régressé dans les 6 heures qui ont suivi l'ingestion sans prise en charge particulière. Quatre semaines après, suite à l'ingestion d'un nouveau plat de *Paxillus involutus*, le patient a ressenti une faiblesse généralisée accompagnée de nausées, de vomissements et d'une douleur dans le bas du dos. Le patient a finalement été hospitalisé. Son traitement a reposé sur une plasmaphérèse. Une IgG (immunoglobuline G) spécifique contre une particule de la membrane de *Paxillus involutus* a été retrouvé dans le sérum du patient (WINKELMANN *et al.*, 1986).
- Un homme de 49 ans en bonne santé est tombé gravement malade suite à l'ingestion répétée de *Paxillus involutus*. Le patient a présenté une hémolyse et une défaillance rénale associée à des troubles respiratoires et une CIVD (Coagulation Intravasculaire Disséminée). Le patient est décédé trois jours et demi après l'ingestion. Une IgG spécifique a été extraite de son sérum (WINKELMANN *et al.*, 1982).
- Un article russe décrit la prise en charge de 37 cas d'intoxications par *Paxillus involutus* et *Tapinella atrotomentosa*. 17 patients sont diagnostiqués dans un état moyennement sévère, 6 dans un état sévère et 2 dans une situation critique. Le traitement repose sur une prise en charge médicamenteuse et sur une hémodialyse pour les patients présentant un dysfonctionnement rénal. Deux patients décèdent : un homme de 26 ans et une femme de 76 ans (MUSSELIUS *et al.*, 2002).

II.1.1.1.2. Prise en charge

La prise en charge repose sur des **traitements symptomatiques** (dont un lavage gastrique) associés à l'utilisation de corticoïdes (OLESEN, 1991). Dans les cas les plus graves, une épuration extra-rénale ou une exsanguino-transfusion peuvent être indiquées (WINKELMANN *et al.*, 1986).

II.1.1.1.3. Etude sur la cytotoxicité

Certains extraits de *Paxillus involutus* présentent une **cytotoxicité** contre des cellules de souris ou des cellules humaines. L'extrait aqueux n'influence pas la viabilité des cellules *in vitro*. Par contre, l'extrait butanol réduit la viabilité des cellules de 30 à 45 % pour une concentration testée de 1mg/mL. Quant à l'extrait d'acétate d'éthyle, il présente une cytotoxicité dépendante de la concentration avec une CI_{50} comprise entre 125 et 250 μ g/mL (HABTERMARIAM, 1996). Pour l'instant, aucun essai *in vivo* d'une molécule obtenue à partir de *Paxillus involutus* (ou même à partir de *Tapinella atrotomentosa*) n'a été réalisé ; mais sa cytotoxicité peut être un axe de recherche intéressant dans le domaine de la cancérologie.

II.1.1.2. Le syndrome résinoïdien

Le **syndrome résinoïdien** est caractérisé par de simples troubles digestifs qui apparaissent entre 15 minutes et 2 heures suivant l'ingestion de champignons non comestibles. Parmi ces champignons, on retrouve *Tricholoma pardinum*, *Entoloma lividum*, *Agaricus xanthodermus* et *Russula emetica*. Dans le cas des bolétales, ce syndrome concerne *Boletus satanas* et *Omphalotus Illudens*. On peut également retrouver des cas avec *Boletus luridus* ou *Boletus erythropus*.

II.1.1.2.1. Symptomatologie

Le syndrome résinoïdien (encore appelé syndrome gastro-intestinal) se traduit par des vomissements, des douleurs abdominales, de la diarrhée, des coliques, et dans ses formes les plus sévères, par des crampes musculaires et des collapsus. Dans tous les cas, la durée des symptômes est inférieure à 48 heures (POUCHUS YF, 2012).

II.1.1.2.2. Prise en charge

Un maintien à domicile est recommandé lorsque l'intoxication présente un temps de latence court ou lorsque les troubles digestifs sont modérés. A l'inverse, une hospitalisation est préconisée en cas de persistance des troubles, ou lorsque le patient est isolé ou fragilisé (femme enceinte, personne âgée, enfant).

Les traitements par antiémétiques et anti-diarrhéiques sont à proscrire, car ils empêchent l'élimination correcte de la toxine par l'organisme. Le lavage gastrique et les vomissements provoqués sont jugés inutiles. On réhydrate et on utilise éventuellement des antispasmodiques (POUCHUS YF, 2012).

II.1.1.2.3. Intoxication par *Boletus satanas*

Pour *Boletus satanas*, la molécule en cause semble être principalement la glycoprotéine appelée **bolésatine**. Elle induit une inhibition de la synthèse protéique *in vivo* et *in vitro*. Chez le rat et la souris, la DL₅₀ à 24h est de 1 mg/kg (intrapéritonéal), 0,15 mg/kg (intraveineux) (GACHET *et al.*, 1996).

On remarque également que la bolésatine induit la formation de *thrombus* et l'apparition de stase sanguine au niveau du foie, 5 à 21 heures après injection chez l'animal. L'expérimentation montre aussi une efficacité des traitements par aspirine, ticlopidine ou

héparine sur cette hypercoagulabilité (ENNAMANY *et al.*, 1998). Au final, on peut conclure que l'empoisonnement par injection de bolésatine chez l'animal résulte d'une combinaison des **troubles de la coagulation** et de **l'effet cytotoxique**.

II.1.1.2.4. Intoxication par *Omphalotus sp.*

Les intoxications par les macromycètes du genre *Omphalotus* (tel que *Omphalotus illudens*) sont proches de celles retrouvées avec *Boletus satanas*, même si *Omphalotus* semble présenter plus de cas mortels.

Cette toxicité est connue depuis très longtemps car dès 1938 *the New York Botanical Garden Journal* a décrit des cas d'intoxications où les patients étaient victime de vomissements (TREVOR *et al.*, 1992).

Une étude réalisée en Amérique du nord a montré que parmi 14 personnes intoxiquées par *Omphalotus illudens*, 8 ont eu des vomissements, 5 ont été victime de diarrhée et 2 se sont sentis faible. Tous ont cependant bénéficié d'une rémission complète en moins de 18 heures (FRENCH *et al.*, 1988).

La toxicité des *Omphalotus* est due à des sesquiterpènes de type **Illudines** et dérivés. Une étude japonaise a notamment mis en évidence le lien entre l'illudine S extraite d'*Omphalotus guepiniformis* et son rôle dans les intoxications alimentaires (KASAHARA *et al.*, 2009).

II.1.1.3. Autres intoxications par ingestion

Les intoxications alimentaires décrites ci-dessus représentent les cas les plus fréquents dans lesquels interviennent les bolétales. Cependant, d'autres champignons du même ordre ont la capacité d'induire des troubles chez leurs consommateurs ; mettant parfois en évidence un métabolite secondaire cytotoxique.

C'est par exemple le cas de *Boletus venenatus* qui, peu connu en Europe, présente une toxicité bien décrite par les japonais. La molécule en cause est appelée **bolévénine** et elle induit la mort chez les souris après injection (MATSUURA *et al.*, 2007). La cytotoxicité de la molécule n'a pour l'instant pas été testée chez l'homme.

En Norvège, et selon *The norwegian poison information center*, il existe une espèce de *Leccinum* appelée *Leccinum versipelle* qui entraîne des troubles digestifs chez leurs consommateurs. On y retrouve des nausées, des vomissements, un état diarrhéique et des crampes d'estomac. L'ingestion d'une grande quantité de ce champignon peut nécessiter une hospitalisation.

Un autre champignon est susceptible d'engendrer des complications. Il s'agit de *Boletus affinis*. La molécule concernée est la **bolaffinine**. Cette protéine induit également la mort des souris en 16 à 24 heures après injection. Sur le plan pharmacologique, elle inhibe la synthèse protéique au niveau des tissus hépatiques. La DL₅₀ est de 61 mg/kg (RAZANAMPARANY *et al.*, 1986).

Selon une étude nigérienne, *Hygrophoropsis aurantiaca* serait connu pour causer des troubles gastro-intestinaux chez les consommateurs. L'extrait de « fausse girolle » a donc été testé sur l'animal et une dose létale apparaît mais pour des concentrations de l'ordre de 10 000 mg/kg. Sur le plan histopathologique, on observe des lésions au niveau des reins. La dose toxique est donc très élevée et beaucoup de personnes mangent ce champignon sans conséquences pour la santé. Par ailleurs, *Hygrophoropsis aurantiaca* est reconnu comme comestible par les mycologues (AMBALI *et al.*, 2008).

II.1.2. Toxicité par contact

Peu de champignons induisent des réactions allergiques par contact. Cependant, certains cas sont décrits dans la littérature concernant des macromycètes des genres *Agaricus*, *Lactarius* ou *Ramaria*. En ce qui concerne les Bolétales, certains *Boletus*, *Paxillus* et *Suillus* peuvent entraîner ces réactions.

En automne 1979, un homme de 41 ans a développé des démangeaisons au niveau du

cou et du visage 2 jours après avoir récolté des *Suillus americanus*. Les lésions étaient très rouges, inflammées et correspondaient aux zones en contact avec le macromycète. Les démangeaisons ont disparues en une semaine sans laisser de traces visibles et sans traitement (JOHANN *et al.*, 1991).

Suite à cet épisode, des études complémentaires ont été réalisées sur les champignons du genre *Suillus*. Des dermatites de contact ont ainsi été répertoriées pour *Suillus americanus*, *Suillus granulatus*, *Suillus grevillei*, *Suillus luteus* ou encore *Suillus neoalbidipes*. Dans tous les cas, les symptômes disparaissent en moins d'une semaine et sans traitement.

Des morceaux de pores et de chapeaux ont provoqué expérimentalement des réactions allergiques sévères. A l'inverse, les spores de ces champignons n'ont induit aucune réaction (JOHANN *et al.*, 1991). Le risque d'apparition de ces symptômes peut nécessiter certaines précautions : le port de gant lors de la manipulation des espèces les plus allergisantes et un lavage minutieux des mains après avoir travaillé avec l'une de ces espèces.

II.2. Propriétés biologiques des bolétales

Les bolétales peuvent être source de nombreux métabolites secondaires intéressants pour la recherche pharmacologique. De nombreuses molécules possèdent des propriétés cytotoxiques, antioxydantes ou encore anti-infectieuses. L'objectif ici est de dresser l'inventaire des molécules susceptibles d'être source d'innovation pour les années à venir.

II.2.1. Cytotoxicité des bolétales et intérêt en cancérologie

En France, comme dans l'ensemble des pays industrialisés, la lutte contre le cancer est engagée. Les équipes de recherche sont en quête permanente de nouvelles sources de cytotoxiques. Les champignons et en particulier ceux de l'ordre des bolétales peuvent être une réponse d'avenir pour la cancérologie.

II.2.1.1. Irofulvene, un anticancéreux issu de illudine S

Omphalotus illudens produit naturellement des sesquiterpènes présentant une activité cytotoxique marquée. Cette famille de molécule regroupe les « **illudines** », dont les deux représentants les plus étudiés sont l'**illudine S** et l'**illudine M**. Ces deux composés présentent d'importantes propriétés cytotoxiques. En effet, il a été démontré un pouvoir cytotoxique d'illudine S pour des concentrations nanomolaires sur plusieurs tumeurs humaines *in vitro* (KELNER *et al.*, 1997). Malheureusement, leur toxicité rend ces produits inutilisables en cancérologie.

L'**irofulvene** (MGI 114 – HMAF – 6-hydroxymethylacylfulvene – E7850) est un agent synthétique cytotoxique dérivé de l'illudine S (MCMORRIS *et al.*, 1996). Il agit par arrêt de la cellule en phase S et induction de l'apoptose, d'où son intérêt en recherche médicale. De plus, sa toxicité est moindre que celle d'illudine S, ce qui en fait une potentielle source d'innovation thérapeutique.

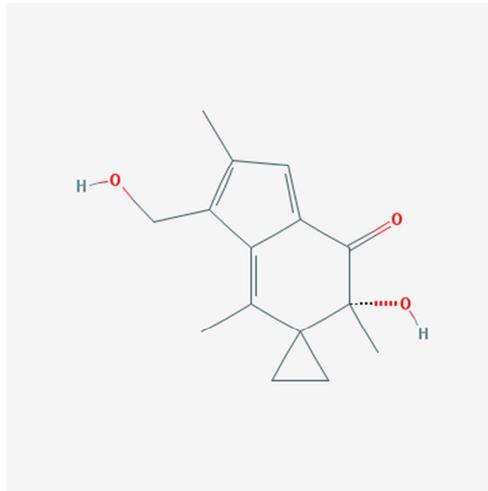


FIGURE 43 - Structure chimique d'irofulvene (d'après <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

II.2.1.1.1. Pharmacologie de l'irofulvene

On ne connaît pas de manière précise le mécanisme d'action de l'irofulvene. Cependant, on peut dire que, comme les illudines, l'irofulvene agit sur un système de réparation de l'ADN qui est le **TCR** (Transcription-coupled repair) sans influencer le GGR (Global genome repair) (JASPERS *et al.*, 2002).

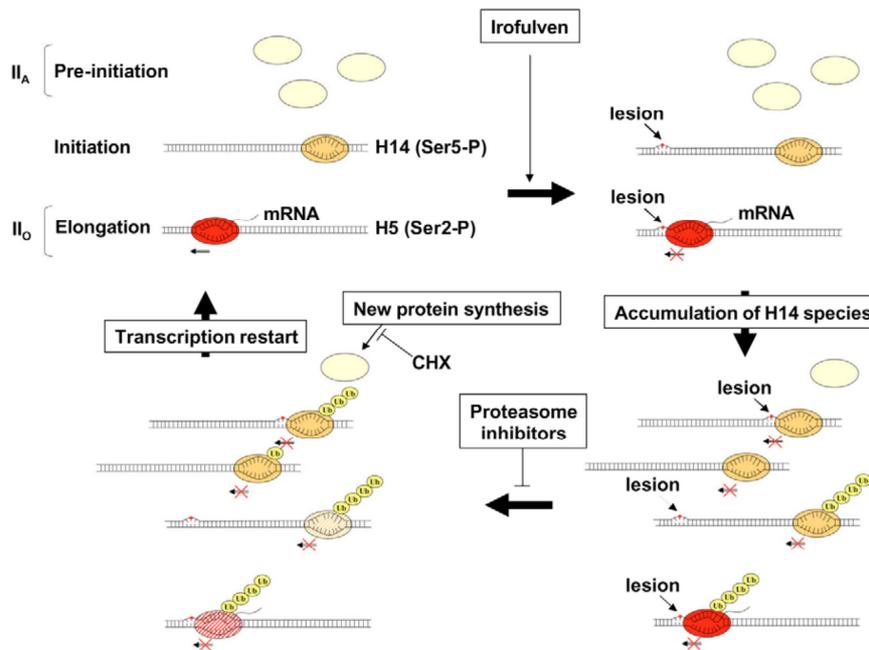


FIGURE 44 – Mécanisme d'action de l'irofulvene (d'après ESCARGUEIL *et al.*, 2008)

L'irofulvene induit un arrêt du cycle cellulaire dépendant de p53, ainsi que des **aberrations chromosomiques** (WANG *et al.*, 2007).

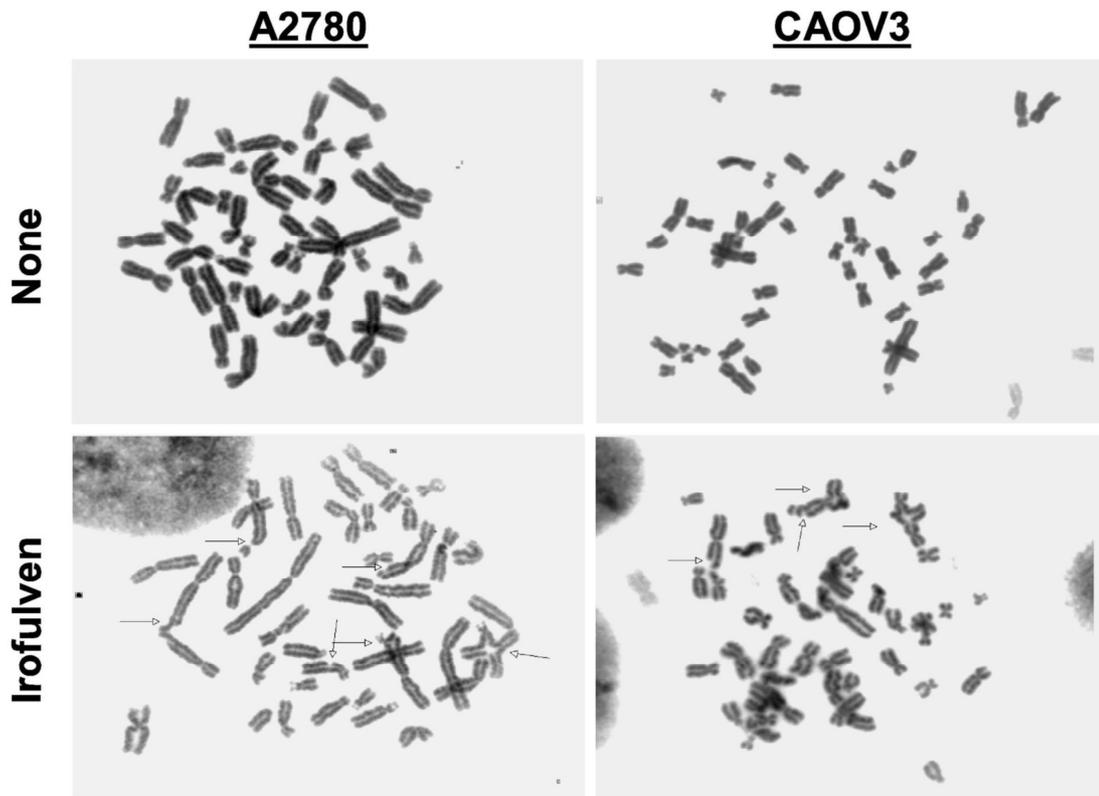


FIGURE 45 – Aberrations chromosomiques induites par irofulvene (d'après WANG *et al.*, 2007)

Il semble également qu'une bioactivation de l'irofulvene par le système NADPH alkenal/one oxydoréductase soit nécessaire à son bon fonctionnement (RYAN *et al.*, 2004).

II.2.1.1.2. Etude toxique de l'irofulvene

Contrairement à la majorité des anticancéreux alkylants qui présentent une affinité pour un type de cancer précis, l'irofulvene a montré son efficacité dans une multitude de tumeurs *in vitro*.

En 2002, l'irofulvene a été testé sur 20 xéno greffes de tumeurs solides pédiatriques (12 tumeurs cérébrales, 4 neuroblastomes et 4 rhabdomyosarcomes). A la dose maximale tolérée pour trois cycles de traitement (4,6 mg/kg/jour), on note une régression pour 78% des lignées testées. Par contre, à la dose 2 mg/kg/jour, seules 20% des tumeurs testées paraissent sensibles (LEGGAS *et al.*, 2002).

En 2003, une étude *in vitro* montre l'intérêt de l'association de l'irofulvene au 5-FU (5-fluorouracile) et au cisplatine dans le traitement des cancers colorectaux et ovariens (POINDESSOUS *et al.*, 2003).

En 2004, l'irofulvene a été testé sur des cellules tumorales pancréatiques MiaPaCa. La tumeur est greffée sur des souris puis on étudie l'évolution du poids de la tumeur suite à l'injection d'irofulvene, en comparaison avec un anticancéreux de référence, la gemcitabine (VAN LAAR E. *et al.*, 2004). Dix jours après la greffe, on réalise une injection intrapéritonéale de produit X selon deux schémas : en continu (1 dose de produit X pendant 5 jours), par intermittence (4 doses de produit X espacées de 3 jours sans injection).

TABLEAU 1 – ACTIVITE CYTOTOXIQUE DE L'IROFULVENE SUR DES CELLULES PANCREATIQUES (D'après VAN LAAR *et al.*, 2004)

Groupe	Nombre de souris	Dose (mg/kg)	Dose totale admin.	Schéma	Poids final de la tumeur (en mg)	% inhibition croissance tumorale	Souris avec disparition de la tumeur	Souris mortes
Contrôle	10	Véhicule	-	Continu	1133,4 ± 128,1	-	-	-
Irofulvene	10	3,5	17,5	Continu	734,3 ± 116,2	37,2 %	1	-
Irofulvene	10	7	35	Continu	-	-	9	1
Gemcitabine	10	40	160	Intermittent	953,4 ± 99,1	16,7 %	-	-
Gemcitabine	10	80	320	Intermittent	892,6 ± 101,0	22,6 %	-	-

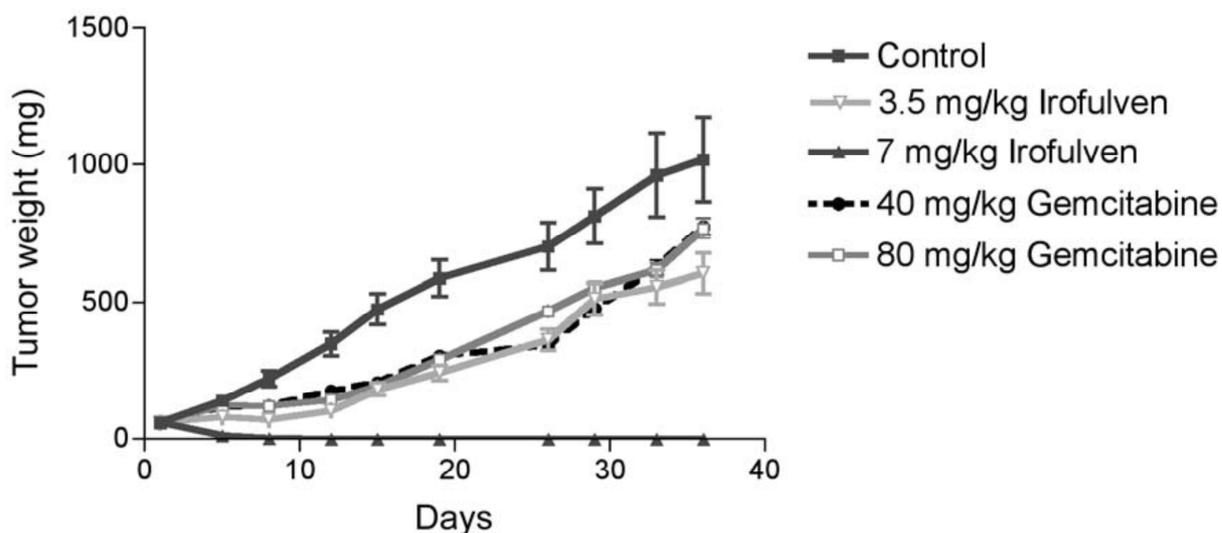


FIGURE 46 – Evolution du poids des tumeurs pancréatiques greffées en fonction du produit cytotoxique injecté (d'après VAN LAAR *et al.*, 2004)

On remarque que 5 injections répétées d'irofulvene 7mg/kg (soit une quantité cumulée de 35 mg/kg) entraîne une disparition complète des tumeurs greffées (cellules pancréatiques MiaPaCa) pour 9 souris sur 10. La 10^{ème} souris est morte lors de l'expérimentation (VAN LAAR E. *et al.*, 2004).

Dans cette même étude, on a observé l'efficacité d'irofulvene administré par intermittence ou en combinaison avec gemcitabine. On remarque alors que l'efficacité est identique lorsque l'on injecte l'irofulvene en continu ou en intermittence, mais que la toxicité du produit est diminuée lorsqu'il est injecté par intermittence. On note également une potentielle synergie d'action entre les produits testés qu'il serait intéressant de développer en clinique.

En conclusion, on peut dire que les tumeurs pancréatiques résistent plutôt bien aux cytotoxiques conventionnels. L'irofulvene montre une action intéressante seul (ou en association avec la gemcitabine) contre ces tumeurs ce qui prouve son intérêt en cancérologie.

II.2.1.1.3. Etude clinique de l'irofulvene

En 2002, l'irofulvene est testé sur 20 patients présentant un cancer rénal à la posologie de 11 mg/m²/jour en 5 injections de 5 minutes pendant 5 jours consécutifs. Il n'y a pas eu de réponse objective. L'irofulvene ne semble pas efficace dans le traitement des cancers rénaux métastatiques. Les effets secondaires ont été de l'ordre des nausées, vomissements ou encore apparition de thrombocytopenie (AMATO *et al.*, 2002).

En 2002, aucune efficacité d'irofulvene n'a pu être mise en évidence lors d'une étude clinique de phase II réalisée sur 16 patients atteints de mélanome résistant aux autres chimiothérapies. Les effets secondaires étaient identiques à ceux présentés ci-dessus (PIERSON *et al.*, 2002).

En 2002, l'irofulvene a été testé sur des cellules cancéreuses hépatiques à la dose de 11 mg/m²/jour (pendant 4 jours, tous les 28 jours). On note une bonne tolérance et une efficacité significative. Sur les 14 patients inclus dans l'essai, on note une amélioration (73% de réduction) et 3 stabilisations (STUART *et al.*, 2002).

En 2006, une étude en phase II de protocoles randomisés sur cancer de la prostate a été réalisée. 3 protocoles sont attribués de façon aléatoire au patient :

- Irofulvene / Prednisone,
- Irofulvene / Capecitabine / Prednisone,
- Mitoxantrone / Prednisone.

Les schémas utilisant l'irofulvene sont plus efficaces que celui regroupant mitoxantrone et prednisone (HART *et al.*, 2006).

En 2007, une étude menée sur 23 patients atteints de cancers gastriques a montré une bonne tolérance du produit à la concentration de 0,45 mg/kg (intraveineuse de 30 min à J1 et J8 par cures espacées de 3 semaines). Malheureusement, aucune activité antitumorale n'a pu être mise en évidence (YEO *et al.*, 2007).

En 2010, une étude clinique de phase 2 avait pour objectif de montrer l'efficacité et la

tolérance de l'irofulvene comme seconde ligne anticancéreuse dans les cancers ovariens et péritonéaux. Le produit a été administré à la dose de 0,45 mg/kg (intraveineuse de 30 min à J1 et J8 par cures espacées de 3 semaines). Les résultats ont confirmé une bonne tolérance mais une activité modeste de l'irofulvene utilisé seul (SCHILDER *et al.*, 2010).

II.2.1.1.4. Actualité de l'irofulvene

L'irofulvene a été développé à partir des années 90 par MGI pharma[®], un laboratoire américain. En 2008, le laboratoire japonais Eisai[®] rachète MGI pharma[®] pour 3,9 milliards de dollars. Le rapport annuel 2011 d'Eisai[®] mentionne le **rôle potentiellement anticancéreux d'irofulvene par inhibition de la synthèse protéique dans plusieurs tumeurs solides**. Cependant, les essais cliniques sont toujours en cours, faute de résultats suffisamment concluants en phase II. Le cancer répondant le mieux à l'irofulvene semble être le cancer de la prostate.

II.2.1.2. Bolesatine, le cytotoxique de *Boletus satanas*

Boletus satanas est un boléte toxique capable d'entraîner des troubles gastro-intestinaux rassemblés dans ce que l'on appelle le syndrome résinoïdien (cf. II.1.1.2). Cette toxicité est principalement attribuée à la présence de bolesatine.

La **bolesatine** est une protéine toxique d'environ 63 kDa dont la propriété principale est d'inhiber la synthèse protéique *in vitro* et *in vivo* (KRETZ *et al.*, 1989). Elle possède également la capacité d'induire des thromboses et de perturber l'agglutination des plaquettes (ENNAMANY *et al.*, 1998) (GACHET *et al.*, 1996).

II.2.1.2.1. Pharmacologie de la bolesatine

La bolesatine possède une activité **mitogénique** sur les lymphocytes T humains. Elle

induit la libération d'interleukine-1 α et d'interleukine-2 d'une culture de cellule mononucléaire (LICASTRO *et al.*, 1993).

Le mécanisme d'action de la bolésatine a d'abord été suspecté au niveau du ribosome, mais des injections (1 μ g et 10 μ g) de bolésatine dans le ribosome n'ont pas modifié son activité. De même, une activité sur le facteur d'élongation EF-2 a été exclue.

A de faibles concentrations, on note que la bolésatine a la capacité d'activer la protéine kinase C directement et/ou indirectement (via la libération d'inositol triphosphate) lors du processus mitogénique (ENNAMANY *et al.*, 1995).

A de fortes concentrations, la bolésatine agit en hydrolysant les nucléosides triphosphates. On note une diminution de 80% et 90% de GTP pour des injections de bolésatine respectivement de 1 μ g et 10 μ g ; ainsi qu'une baisse de 10% et de 40% d'ATP pour des injections de bolésatine respectivement de 1 μ g et 10 μ g (ENNAMANY *et al.*, 1995). On classe donc plutôt la bolésatine comme une nucléoside triphosphate phosphatase plutôt que comme un inhibiteur direct de la synthèse protéique.

Toujours en 1995, une étude complémentaire montre que la bolésatine induit des hypométhylations de l'ADN à faibles doses (ce qui provoquerait la prolifération cellulaire) et des hyperméthylations de l'ADN à fortes doses (responsables de la mort cellulaire) (ENNAMANY *et al.*, 1995).

II.2.1.2.2. Etude de la toxicité de bolésatine

La bolésatine diffuse principalement dans le tractus gastro-intestinal, le rein et le foie ; et dans une moindre mesure, au sein du thymus.

En 1994, on remarque que la bolésatine a la capacité d'être **mitogénique** sur les lymphocytes humains *in vitro*, mais également sur les lymphocytes du rat *in vivo* (ENNAMANY *et al.*, 1994).

En 1995, une équipe de chercheur a étudié l'activité **cytotoxique** de la bolésatine sur les souris. Pour cela, différentes dose de bolésatine correspondant à 1/6 ou 1/10 de la DL₅₀ ont été injecté chez des souris présentant un lymphosarcome (cellules SP2/0). La survie des souris a alors été observée (cf. tableau).

On note ainsi une rémission à 6 mois de 50% à 1/6 de la DL₅₀ et 30% à 1/10 de la DL₅₀ (BASSET *et al.*, 1995). Cette étude permet de confirmer que la toxicité de la bolésatine est bien dépendante de sa concentration.

TABLEAU 2 – ETUDE DU POURCENTAGE DE SURVIVANT SUITE A L'INJECTION DE BOLESATINE CHEZ LES SOURIS (D'après BASSET *et al.*, 1995)

Temps (jour)	% de survivant contrôle	% de survivant bolésatine	% de survivant bolésatine
		1/6 DL ₅₀	1/10 DL ₅₀
1	100	100	100
25	65	100	100
35	0	100	100
45	0	100	100
65	0	100	100
90	0	100	100
120	0	90	65
180	0	50	30

II.2.1.3. Suillusine de *Suillus granulatus*

Suillus granulatus, comme les autres champignons de la famille des *Suillus*, est producteur de plusieurs molécules intéressantes en thérapeutique. En 2001, un benzofurane unique, appelé **suillusine**, a été isolé de *Suillus granulatus* (YUN *et al.*, 2001).

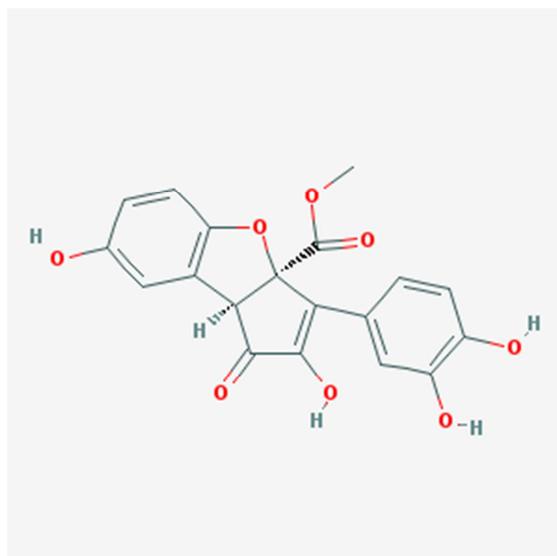


FIGURE 47 – Structure chimique de la suillusine (d'après <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Cette molécule a d'abord été étudiée pour ses propriétés antioxydantes. Cependant, la suillusine semble être moins efficace que les antioxydants de référence.

Par contre, la suillusine a montré une **cytotoxicité** spécifique contre le mélanome UACC62 et la lignée de cellules du cancer colorectal SW620 avec une CI_{50} comprise entre 12 et 20 $\mu\text{g/mL}$.

La suillusine semble également être efficace contre des lignées cancéreuses du colon (HCT15), du poumon (A549), des ovaires (SK-OV-3) et de la prostate (PC-3).

II.2.1.4. Suilline de *Suillus placidus* et *Suillus granulatus*

La **suilline** est un dérivé phénolique extrait de champignons du genre *Suillus*

(notamment *Suillus granulatus* et *Suillus placidus*) et qui présente d'intéressantes propriétés cytotoxiques exploitables en cancérologie. La suilline a d'abord été étudiée pour son activité en tant que telle, puis a donné naissance à plus d'une quinzaine de dérivés tétraprénylphénols semisynthétiques (GERACI *et al.*, 1992).

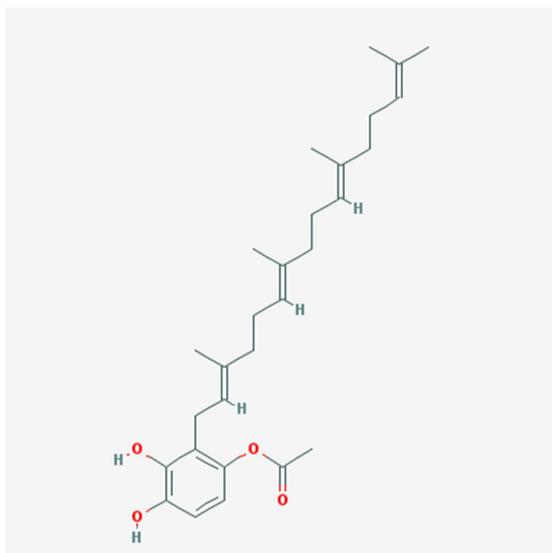


FIGURE 48 – Structure chimique de la suilline
(d'après <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

L'activité anticancéreuse de la suilline a d'abord été étudiée en 1989 *in vitro* et *in vivo* contre les cellules leucémiques P-388 (TRINGALI *et al.*, 1989). Puis c'est en 1992 qu'une autre étude confirme l'activité sur les cellules P-388 ajoutant des résultats pour les lignées KB (carcinome rhinopharyngé) et NSCLC-N6 (carcinome broncho-pulmonaire) (GERACI *et al.*, 1992).

En 2009, le pouvoir cytotoxique de la suilline est étudié plus en détail sur différentes lignées cancéreuses (foie, sein, colon, col de l'utérus et cellules leucémiques) dont voici les résultats :

	Lignées cellulaires	CI₅₀ (µM)
Cancer du foie	HepG2	1.99 ± 0.19
	Hep3B	2.10 ± 0.31
	Huh 7	1.83 ± 0.37
Cancer du sein	Bcap37	4.92 ± 0.48
	MCF-7	4.94 ± 0.39
Cancer du col de l'utérus	HeLa	4.71 ± 0.31
Leucémie	K562	8.24 ± 0.56
Cancer du colon	SW620	7.65 ± 0.54

TABLEAU 3 – EFFET CYTOTOXIQUE DE LA SUILLINE SUR DIFFERENTES LIGNEES CANCEREUSES (D'après LIU *et al.*, 2009)

Selon le protocole expérimental, les cellules ($1 \times 10^4 \text{ mL}^{-1}$) sont incubées avec des concentrations variables de suilline pendant 48 heures. La viabilité des cellules est mesurée par le test MTT (LIU *et al.*, 2009). Ces résultats montrent que la suilline peut avoir une activité intéressante pour la cancérologie, notamment dans la prise en charge des cancers hépatiques. De plus amples investigations dans ce sens seraient intéressantes.

Sur le plan pharmacologique, la suilline provoque l'apoptose des cellules par fragmentation de l'ADN, externalisation de la phosphatidylsérine, activation des caspases-3-8-9, dépolarisation du potentiel de membrane mitochondrial et libération de cytochrome c dans le cytosol. Par contre, cette activité est supprimée par la présence d'inhibiteurs de caspase-8 et de caspase-9.

II.2.1.5. Tylopilane de *Tylopilus felleus*

Tylopilane est un $\beta(1 \rightarrow 3)$ D glucane extrait de *Tylopilus felleus* avec une activité

anticancéreuse (CHLAP *et al.*, 1978) (DEFAYE *et al.*, 1988) (GRZYBEK *et al.*, 1990). On note notamment un effet **carcinostatique** sur les cellules tumorales Sarcoma 180.

En 1994, la **cytotoxicité** de tylopilane a été étudiée plus en détail. Diverses concentrations (C) de tylopilane ont été mises en contact avec des cellules tumorales 180-TG Crocker. Le nombre de cellules viables à 1, 24, 48, 72 et 96 heures est mesuré (GRZYBEK *et al.*, 1994).

C (mg/ml)	% de cellules viables				
	1	24	48	72	96
300	100	36.7	1	0	0
150	100	41.0	60.5	28.8	0
75	100	78.1	69.1	41.3	5.3
37.5	100	80.2	79.2	57.3	11.5
Contrôle	100	99.7	95.5	92.1	79.3

TABLEAU 4 – INFLUENCE DE TYLOPILANE SUR LES CELLULES TUMORALES 180-TG CROCKER *IN VITRO* (D'après GRZYBEK *et al.*, 1994)

L'activité *in vitro* de tylopilane a ainsi été mise en évidence par ce protocole. Le pouvoir cytotoxique a également été prouvé *in vivo* par injection de tylopilane seul chez la souris ou en association avec *Propionibacterium acnes*. Il semblerait que *P. acnes* stimule la réponse immunitaire ce qui aurait pour rôle d'améliorer significativement l'activité cytotoxique de tylopilane.

II.2.1.6. Extrait méthanolique de *Suillus collinitus*

Des recherches pharmacologiques ont été réalisées sur différents **extraits de *Suillus collinitus***. Une activité antioxydante a été mise en évidence pour l'extrait éthanolique de *Suillus collinitus*. L'extrait méthanolique présente, quant à lui, des **propriétés cytotoxiques**

notamment sur les cellules MCF-7, lignée tumorale du cancer du sein (VAZ *et al.*, 2012).

L'extrait méthanolique induit un arrêt des cellules en phase G1, associé à une diminution du pourcentage de cellules en phase S. Parallèlement, on remarque une augmentation du pourcentage de cellules en apoptose.

Sur le plan pharmacologique, l'expérience montre que l'extrait provoque une forte augmentation des niveaux de p53 et p21, associé à une baisse de Bcl-2 et de XIAP.

Les résultats confirment que *Suillus collinitus* semble être une source prometteuse de composés bioactifs et un espoir dans la prise en charge des cancers du sein

II.2.1.7. Autres cytotoxiques présents chez les boléales

II.2.1.7.1. Lectine de *Boletus edulis*

Boletus edulis vient du latin « bon à manger » qui a donné en anglais « edible » signifiant comestible. Ce champignon renferme tout de même certains métabolites secondaires dont un cytotoxique appelé **BEL** (*Boletus edulis* lectin).

Cette lectine a montré une activité antitumorale dès 1957 sur les cellules Sarcoma 180 (LUCAS *et al.*, 1957). Cette lectine a également démontré son pouvoir mitogénique sur des splénocytes de souris (ZHENG *et al.*, 2007).

En 2011, une nouvelle étude apporte la structure chimique détaillée de BEL et le rôle pharmacologique est précisé. BEL inhibe sélectivement la prolifération de certaines lignées cancéreuses et se lie au disaccharide de l'antigène Thomsen-Friedenreich, Gal β 1-3GalNAc (BOVI *et al.*, 2011). Cet antigène est associé aux gènes néoplasiques, réprimés en temps normal, mais induits dans les cellules malignes (SPRINGER GF, 1997).

II.2.1.7.2. L'atromentine, retrouvé dans *Paxillus panuoides*

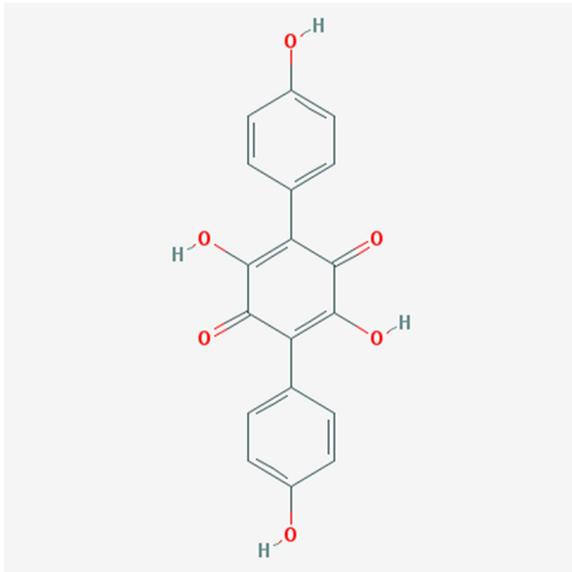


FIGURE 49 – Structure chimique de l’atromentine (d’après <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

L’**atromentine** est probablement l’une des premières molécules extraite d’un champignon dans les années 1870 (STAHLSCHMIDT C., 1877).

Elle est présente dans plusieurs champignons et pour les bolétales dans *Paxillus panuoides* (SCHNEIDER *et al.*, 2008).

En 2009, l’atromentine se révèle comme un inducteur d’apoptose chez les cellules humaines leucémiques U937 (KIM *et al.*, 2009). L’atromentine agit par fragmentation de l’ADN de manière dose dépendante. Elle active sélectivement la caspase-3 et la poly (ADP-ribose) polymérase.

II.2.1.7.3. Suillumide de *Suillus luteus*

Suillumide est un céramide issu de l’extrait éthanolique de *Suillus luteus*. Il présente une **activité cytotoxique** contre les cellules de la lignée SK-MEL-1 responsable de mélanome chez l’homme. La CI_{50} est d’environ 10 μ M après 72 heures d’exposition (LEON *et al.*, 2008).

II.2.1.7.4. Calopusines A~C de *Boletus pseudocalopus*

Trois nouveaux composants issus de l'extrait méthanolique de *Boletus pseudocalopus* sont actifs contre la prolifération de cellules cancéreuses avec une CI_{50} de l'ordre de 2,77-12,51 μ M (KIM *et al.*, 2012). Ces molécules sont des esters d'acides gras nommés **calopusines A~C**.

II.2.1.7.5. Les bolétinines de *Boletinus cavipes*

Les **bolétinines** sont des diterpénoïdes extraits de *Boletinus cavipes* qui ont montré une faible cytotoxicité *in vitro* sur des macrophages avec une CI_{50} de 25-50 μ M (KAMO *et al.*, 2004).

II.2.1.8. Hypothèse

On retrouve beaucoup de cytotoxiques dans les champignons présentant une toxicité lors de leur ingestion ou suite à leur contact. Sans qu'il n'y ait de test sur toutes les molécules toxiques retrouvées chez les bolétales, on peut imaginer que les bolétales toxiques sont source de cytotoxiques.

II.2.1.8.1. Involutine de *Paxillus involutus*

Les extraits de *Paxillus involutus* fraîchement récolté semblent présenter une activité **cytotoxique** contre des cellules de souris et des cellules humaines. L'extrait aqueux n'affecte pas la viabilité des cellules. L'extrait butanol réduit de 30 à 45 % la viabilité des cellules (concentration testée de 1mg/mL) tandis que l'extrait d'acétate d'éthyle est cytotoxique de

manière dose dépendante avec une CI_{50} situé entre 125 et 250 $\mu\text{g/mL}$ (HABTEMARIAM, 1996).

Lignée cellulaire		CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
Souris	L929	203 ± 10
	RAW 264.7	125 ± 9
Humaine	HeLa	250 ± 11
	EAhy926	175 ± 15

TABLEAU 5 – CYTOTOXICITE DE L'EXTRAIT D'ACETATE D'ETHYLE DE *PAXILLUS INVOLUTUS* (D'après HABTEMARIAM, 1996)

L'une des molécules bien connues de *Paxillus involutus* est l'**involutine** ; il serait intéressant d'examiner l'effet de cette molécule sur des lignées cancéreuses humaines.

II.2.1.8.2. Bolévénine de *Boletus venenatus*

Au Japon, *Boletus venenatus* est réputé pour induire des troubles digestifs suite à son ingestion. On note alors des nausées, des vomissements, des diarrhées et des douleurs d'estomac. La principale molécule en cause est la **bolévénine**. Cette protéine est létale pour la souris lors d'injection à la concentration de 10 mg/kg (MATSUURA *et al.*, 2007).

Il serait intéressant de tester le pouvoir cytotoxique de la bolévénine sur des cellules tumorales humaines, d'autant que la séquence d'acides aminés N-terminale de la bolévénine est proche de celle retrouvée pour la bolésatine (cf. II.2.1.2).

	1	5	10	15
Bolévénine	T	W S A F	L N N O S V K L	A M L L P
Bolésatine	T	W R I Y	L N N O T V K L	A L L L P

FIGURE 50 – Séquence d'acide aminés N-terminale de la bolévénine et de la bolésatine (d'après MATSUURA *et al.*, 2007)

(A = alanine ; F = phénylalanine ; I = isoleucine ; K = lysine ; L = leucine ; M = méthionine ; N = asparagine ; O = pyrrolysine ; P = proline ; R = arginine ; S = sérine ; T = thréonine ; V = valine ; W = tryptophane ; Y = tyrosine)

II.2.1.8.3. Bolaffinine de *Boletus affinis*

Une autre protéine présente une activité toxique lors de l'injection chez la souris. Il s'agit de la **bolaffinine** extraite de *Boletus affinis*. Elle inhibe la synthèse protéique sur des cultures de tissus hépatiques (RAZANAMPARANY *et al.*, 1986).

II.2.2. Propriétés antioxydantes des boléales

Le stress oxydatif a été mis en cause dans la pathogénèse de nombreuses maladies humaines. L'utilisation des antioxydants en pharmacologie est beaucoup étudiée pour traiter les accidents vasculaires cérébraux ou encore les maladies neurodégénératives.

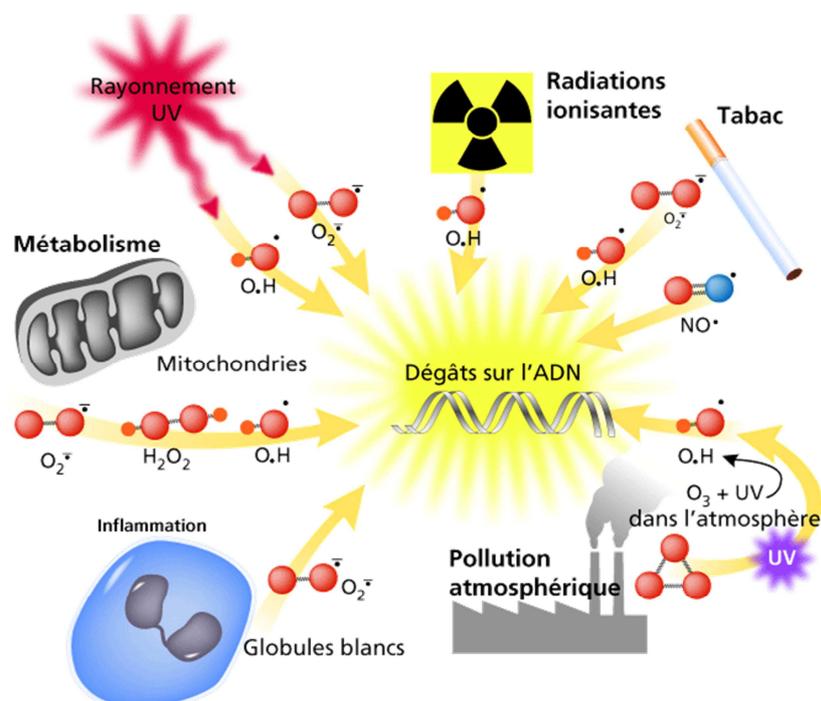


FIGURE 51 – Le stress oxydatif – source de dégâts sur l'ADN (d'après <http://www.lanutrition.fr/>)

II.2.2.1. Les neuroprotecteurs

II.2.2.1.1. Les curtisanes de *Paxillus curtisii*

Les **curtisanes** constituent une famille de p-terphenyles issus de *Paxillus curtisii*. Ils présentent une activité antioxydante par inhibition de la peroxydation des lipides. La famille regroupe 22 composés appelés curtisanes A~V (YUN *et al.*, 2000 ; QUANG *et al.*, 2003 ; QUANG *et al.*, 2003 ; LEE *et al.*, 2009).

Parmi tous les curtisanes, ceux qui semblent présenter le pouvoir antioxydant le plus important sont les **curtisanes A~D**. Une étude réalisée en 2000 sur microsome de foie de rat montre que ces quatre curtisanes présentent bien une activité inhibitrice de la peroxydation lipidique avec des CI₅₀ 10 à 20 fois supérieures à l'antioxydant de référence, la vitamine E (YUN *et al.*, 2000).

Composés	CI ₅₀ (µg/mL)
Curtisane A	0.15
Curtisane B	0.17
Curtisane C	0.24
Curtisane D	0.14
Vitamine E (référence)	2.5

TABLEAU 6 – POUVOIR ANTIOXYDANT DES CURTISANES (D'APRES YUN *et al.*, 2000)

L'auteur revendique un rôle de ces antioxydants dans la prise en charge de pathologies telles que les ischémies myocardiques et cérébrales, l'athérosclérose, le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, le cancer, le vieillissement ou encore les maladies inflammatoires. Mais à ce jour, aucune étude clinique n'a mis en évidence un quelconque bénéfice thérapeutique.

Sur le plan pharmacologique, les curtisanes protègent les cultures de cellules neuronales contre la neurotoxicité induite par le glutamate. Cette protection s'effectue via la chélation d'ions fer (LEE *et al.*, 2003). Il est également démontré que les curtisanes bloquent les récepteurs NMDA sans intervenir sur les récepteurs AMPA.

II.2.2.1.2. Les leucomentines

Les **leucomentines** sont des terphenyles présents dans les champignons des genres *Paxillus* et *Tapinella*. On retrouve les leucomentines 2~4 dans *Tapinella atrotomentosa* et les leucomentines 5-6 dans *Paxillus panuoides* (LIU J., 2005).

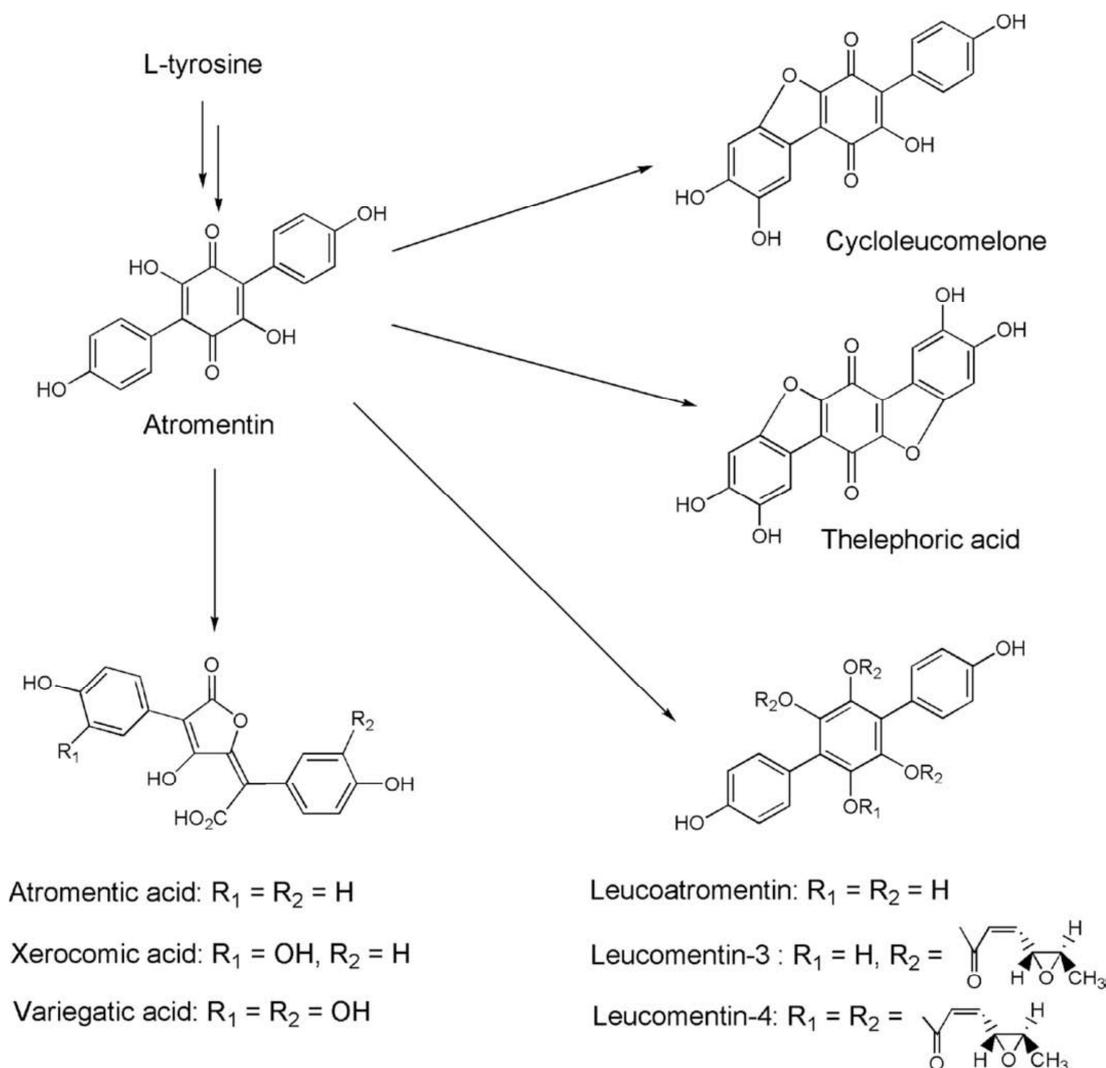


FIGURE 52 – Structure de leucomentines 3 et 4 (d'après SCHNEIDER *et al.*, 2008)

Les leucomentines ont été testés pour leur pouvoir antioxydant. Ainsi, l'inhibition de la peroxydation lipidique a été évaluée sur microsome de foie de rat. Les leucomentines-2-4-5-6 présentent des CI_{50} respectives de 0.06, 0.11, 0.11, 0.06 $\mu\text{g/mL}$, soit une activité antioxydante 25 fois supérieure à la vitamine E ($CI_{50} = 1.5 \mu\text{g/mL}$) utilisée comme référence (YUN *et al.*, 2000).

Au niveau pharmacologique, les **leucomentines** sont également classés parmi les **neuroprotecteurs**. En effet, ils ont montré leur capacité à inhiber la peroxydation des lipides ainsi que la neurotoxicité liée à H_2O_2 . Comme pour les curtisanes, le pouvoir antioxydant des leucomentines est directement lié à la chélation de l'ion fer lorsque l'ADN est en présence de fer et de H_2O_2 . Ceci a pour conséquence de limiter les lésions au niveau de l'ADN (LEE *et al.*, 2003).

II.2.2.2. Les autres molécules antioxydantes

II.2.2.2.1. BEBP issu de *Boletus edulis*

Boletus edulis a largement été étudié pour son pouvoir antioxydant (cf. II.2.2.3). Mais c'est seulement en 2012 qu'une équipe de chercheurs isole une série de polysaccharides hydrosolubles et les teste *in vitro*. Trois composés sont ainsi mis en évidence sous le nom de **BEBP 1~3** (pour *Boletus Edulis* Bull Protéine). Malheureusement, BEBP-1 et BEBP-2 ne présentent pas d'activité significative, contrairement à BEBP-3 qui agit sur différents systèmes oxydatifs (LUO *et al.*, 2012).

In vitro, BEBP-3 présente une véritable efficacité sur les radicaux hydroxyles et sur le radical ABTS.

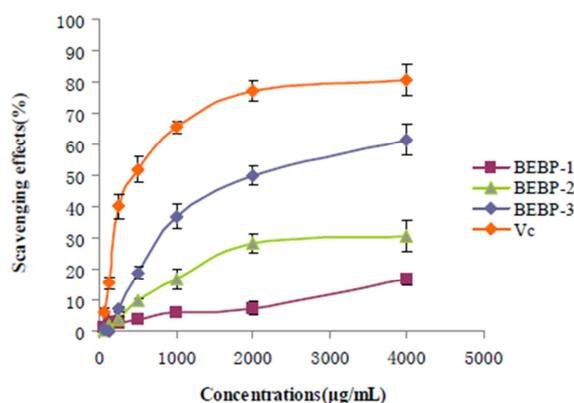


FIGURE 53 – Efficacité des différents polysaccharides sur le radical hydroxyle et comparaison avec la vitamine C (Vc) (d’après LUO *et al.*, 2012)

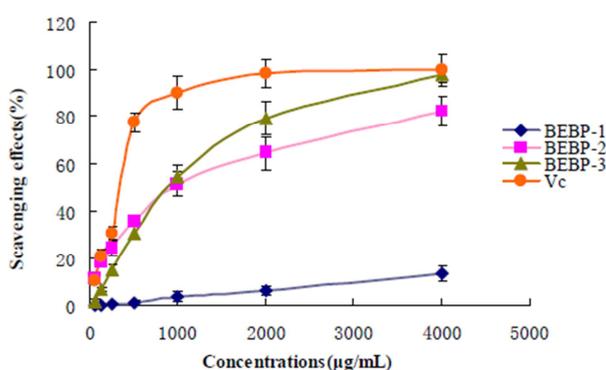


FIGURE 54 – Efficacité des différents polysaccharides sur le radical ABTS et comparaison avec la vitamine C (Vc) (d’après LUO *et al.*, 2012)

In vivo (étude sur souris), BEBP-3 a montré qu’il pouvait augmenter le niveau de SOD (Superoxyde dismutase – enzyme antioxydante) et diminuer le taux plasmatique de MDA (Malondialdéhyde – marqueur de l’oxydation des lipides). Tous ces résultats prouvent que BEBP-3 présente la capacité de protéger différents tissus contre le stress oxydatif.

II.2.2.2.2. Les bolétinines A~J de *Boletinus cavipes*

Il semblerait que des diterpénoïdes de type géranylgeraniol (appelés **bolétinines**) possèdent des propriétés antioxydantes par inhibition de la génération d’anion superoxyde

dans les macrophages (KAMO *et al.*, 2004).

II.2.2.2.3. Bolégrévilol de *Suillus grevillei*

En 1989, une molécule chimique isolée de *Suillus grevillei* a montré son intérêt dans l'inhibition de la peroxydation des lipides, donc présentant un rôle potentiellement antioxydant (HAYASHI *et al.*, 1989). Le composé est alors baptisé **bolégrévilol** et son activité est testée sur hépatocytes de rat. La CI_{50} obtenue est de 1.0 $\mu\text{g/mL}$.

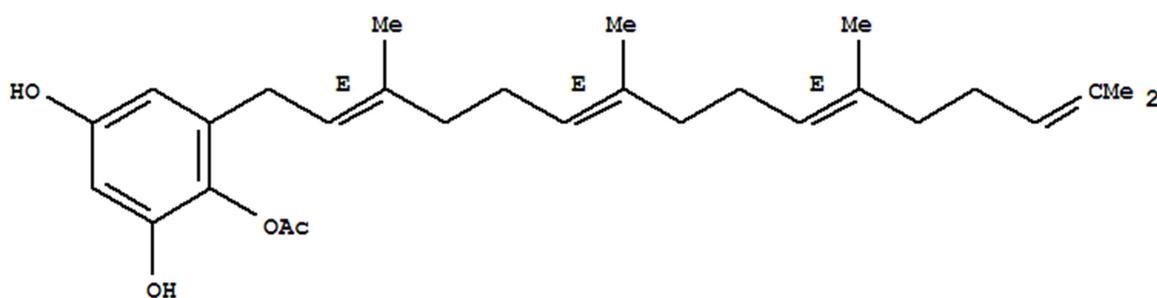


FIGURE 55 – Structure chimique de bolégrévilol (d'après <http://www.guidechem.com/>)

II.2.2.3. Les champignons antioxydants

Sans extraire de molécule pharmacologiquement active comme antioxydante, le simple fait de manger des champignons peut présenter un bénéfice pour la santé. En effet, beaucoup d'espèces, notamment parmi les bolétales, ont une action antioxydante par leur simple consommation. Les études mettant en évidence cette action sont nombreuses. Voici une liste non exhaustive d'études concernant les bolétales :

Année de l'étude	Bolétales les plus antioxydants dans l'étude	Source
2007	<i>Boletus edulis</i>	TSAI <i>et al.</i>
2008	<i>Boletus edulis, Suillus collinitus</i>	SARIKURKCU <i>et al.</i>
2009	<i>Gyrodon lividus, Strobilomyces floccopus</i>	MACAKOVA <i>et al.</i>
2010	<i>Boletus edulis, Xerocomus subtomentosus</i>	ROBASZKIEWICZ <i>et al.</i>
2010	<i>Boletus edulis</i>	VIDOVIC <i>et al.</i>
2011	<i>Boletus edulis, Xerocomus chrysenteron, Leccinum scabrum, Leccinum aurantiacum, Suillus grevillei, Suillus luteus</i>	WITKOWSKA <i>et al.</i>
2011	<i>Suillus luteus</i>	REIS <i>et al.</i>
2012	<i>Boletus edulis, Suillus bovinus</i>	GUO <i>et al.</i>

TABLEAU 7 – LISTE DES ETUDES MONTRANT LE POUVOIR ANTIOXYDANT DES BOLETALES

On remarque que *Boletus edulis* est très représenté dans ces études. L'efficacité de ce fameux comestible est indéniable (les résultats sont toujours positifs) mais sa réputation en fait le champignon le plus testé *in vitro*. Il serait intéressant d'élargir les recherches à l'ensemble de l'ordre des bolétales.

En 2010, l'étude de VIDOVIC *et al.* est particulièrement détaillée sur les différents mécanismes oxydatifs connus. *Boletus edulis* présente un fort pouvoir antioxydant avec un rôle intéressant de **l'acide variégatique** dans cette activité.

Par ailleurs, l'**extrait de *Suillus collinitus*** semble présenter des propriétés antioxydantes qu'il serait intéressant d'étudier plus en détail (VAZ *et al.*, 2012), notamment concernant la présence de **flavonoïdes** (SARIKURKCU *et al.*, 2008).

Les pouvoir antioxydant de la consommation de champignons (ou l'utilisation d'extrait sec) a largement été étudié à travers le monde. De nombreuses études mettent ainsi en évidence la présence de composés phénoliques, de flavonoïdes, de β -carotène ou encore de lycopène. Ceci avec l'objectif de protéger les tissus vivants du stress oxydatif.

II.2.3. Propriétés anti-infectieuses des boléales

Les champignons, comme l'ensemble des organismes vivants, luttent en permanence pour assurer leur survie. Ne pouvant se déplacer, ils doivent développer des métabolites secondaires qu'ils utilisent comme des armes face à leurs prédateurs. Les macromycètes sont amenés à fabriquer des molécules antibiotiques, antivirales, antiparasitaires et même antifongiques. Le monde fongique est ainsi une source peu exploitée de nouveaux anti-infectieux potentiellement intéressant en thérapeutique.

II.2.3.1. Propriétés antibactériennes

II.2.3.1.1. Illudine S (d'*Omphalotus*)

L'**illudine S** est un sesquiterpène produit par différentes espèces d'*Omphalotus* dont *Omphalotus illudens* ou *Omphalotus nidiformis*. La principale propriété de cette molécule est son activité cytotoxique (cf. II.2.1.1).

Dès 1950, on reconnaît le pouvoir antibiotique de l'illudine S, notamment sur

Mycobacterium smegmatis et *Staphylococcus aureus* (ANCHELM *et al.*, 1950). Mais c'est uniquement en 1973 que le mécanisme d'action antibiotique de l'illudine S est étudié plus en détail (WALSER *et al.*, 1973). Après observation de son action sur la synthèse protéique de *Bacillus subtilis* et *Escherichia coli*, on remarque que l'illudine S présente un effet direct sur l'incorporation de la thymidine à l'ADN. Par contre, l'illudine S n'induit aucune inhibition par alkylation sur les substrats de la ARN polymérase et de l'ADN polymérase II.

L'illudine S est une molécule toxique pour l'organisme. Il semble difficile, à partir de cette molécule, d'obtenir une balance bénéfique/risque positive en tant qu'antibiotique. C'est pour cela que peu d'investigations sont faites en ce sens. Par contre, l'avenir de l'illudine S et de ses dérivés est prometteur en cancérologie.

II.2.3.1.2. Illudosine d'*Omphalotus nidiformis*

L'illudosine est un sesquiterpène issu d'*Omphalotus nidiformis* (BURGEES *et al.*, 1999).

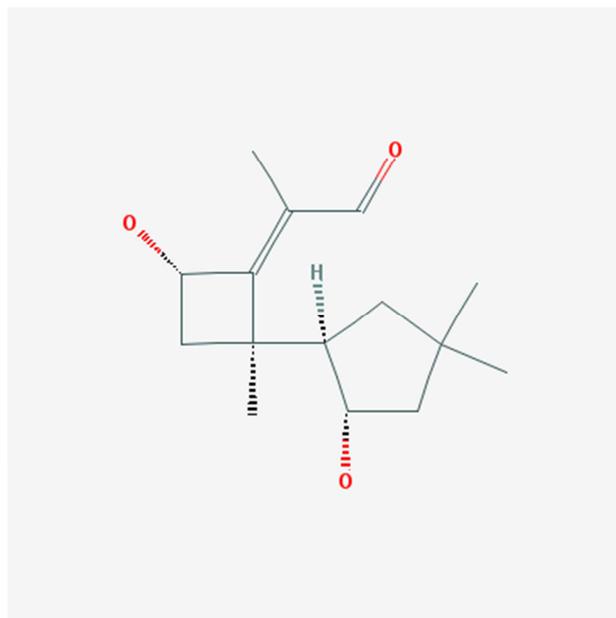


FIGURE 56 – Structure chimique de l'illudosine (d'après <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Testé *in vitro*, **l'illudosine** a démontré une activité antibactérienne contre *Bacillus subtilis* (ATCC 6633 a 10 µg par disque) et contre *Escherichia coli* (PQ-37 a 50 µg par

disque). A l'inverse, les tests sur *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* n'ont donné aucun résultat (MCMORRIS *et al.*, 2000).

II.2.3.1.3. Tylopeptides A et B de *Tylopilus felleus*

Deux peptides ont été isolés depuis l'extrait méthanolique de *Tylopilus felleus*. Ces métabolites, nommés **tylopeptides A et B**, sont actifs contre certaines bactéries GRAM+. Ils sont malheureusement inactifs sur les bactéries GRAM-, les champignons et les levures (LEE *et al.*, 1999).

Afin de déterminer leurs efficacités, des disques de 50 µg de chacun des composés ont été incubés avec les différents agents pathogènes (24 heures à 27°C pour les levures, 24 heures à 37°C pour les bactéries, 48 heures à 27°C pour les champignons). Le diamètre des différentes zones d'inhibition est ensuite mesuré.

Organisme testé	Diamètre de la zone d'inhibition en (mm)	
	Tylopeptide A	Tylopeptide B
<i>Bacillus subtilis</i> IAM1609	14	13
<i>Staphylococcus aureus</i> R-209	13	15
<i>Staphylococcus aureus</i> IFO-12732	16	17
<i>Corynebacterium lilium</i>	18	15
<i>Streptococcus</i> sp.	-	-
<i>Salmonella typhimurium</i> KCTC 1926	-	-
<i>Escherichia coli</i> AB 1157	-	-
<i>Pasteurella heamolytica</i>	-	-
<i>Pasteurella multocida</i>	-	-
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> KCTC7039	-	-
<i>Candida albicans</i> IAM 4905	-	-
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 9642	-	-
<i>Magnaporthe gricea</i> IFO 5994	-	-
<i>Colletotrichum lagenarium</i> IFO 7513	-	-
<i>Fusarium solani</i>	-	-
<i>Alternaria mali</i> IFO 8594	-	-
<i>Mucor ramannianus</i> IAM 6218	-	-

TABLEAU 8 – ACTIVITE ANTIMICROBIENNE DES TYLOPEPTINES A ET B (D'après LEE *et al.*, 1999)

Peu d'études ont montré le mode d'action pharmacologique des ces tylopeptides. Nous pouvons juste dire que **tylopeptide B** présente une action directe sur la membrane bactérienne.

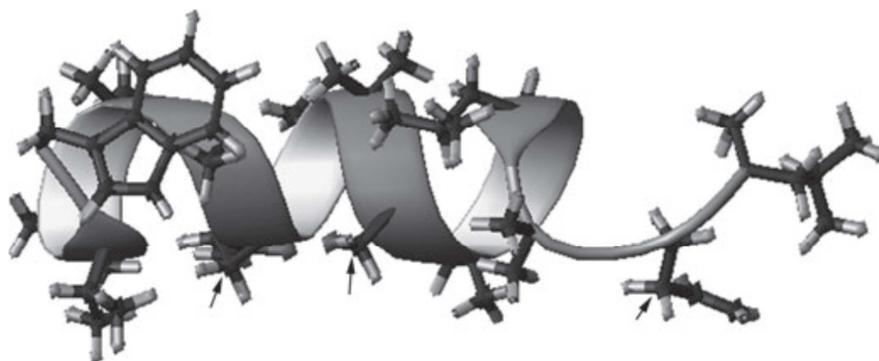


FIGURE 57 – Représentation en 3D de la molécule de tylopeptide B (d'après GOBBO *et al.*, 2010)

II.2.3.1.4. Atromentine

L'atromentine est une benzoquinone produite par de nombreux champignons dont certains appartenant à la famille des bolétales. Beaucoup de propriétés ont été mises en évidence pour cette molécule, dont une activité antibiotique contre *Streptococcus pneumoniae*. En effet, l'atromentine a la capacité d'inhiber la FabK (Enoyl-ACP reductase isoforme K – enzyme intervenant dans la biosynthèse bactérienne d'acide gras) avec une CI_{50} de 0.24 μ M. Par contre, l'atromentine est sans effet sur la FabI retrouvée dans *E. coli* et *S. aureus* (ZHENG *et al.*, 2006). Pour rappel, la synthèse lipidique est indispensable à la survie de la bactérie. Elle permet notamment la formation des composants de la membrane.

II.2.3.1.5. Autres sources d'antibiotiques

II.2.3.1.5.1. *Rhizopogon roseolus*

L'extrait méthanolique de *Rhizopogon roseolus* récoltés en Turquie montre une activité antimicrobienne importante contre *Escherichia coli* ATCC 11230, *Bacillus subtilis* ATCC 6683 et *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048 (SOLAK *et al.*, 2006).

II.2.3.1.5.2. Acide vulpinique de *Pulveroboletus ravenelii*

Dans la médecine traditionnelle chinoise, *Pulveroboletus ravenelii* est largement utilisé pour soigner tous types de maux. Il est réputé pour traiter le lumbago, les jambes douloureuses, les membres engourdis, la tétanie et il posséderait la capacité d'arrêter les saignements.

L'extrait éthanolique de *Pulveroboletus ravenelii* possède une activité antibactérienne contre *Bacillus subtilis* KCTC 1028, *Micrococcus luteus* KCTC 1915 et *Staphylococcus aureus* KCTC 1621 (DUNCAN *et al.*, 2003). Parmi les métabolites retrouvés dans ce champignon, **l'acide vulpinique** est le plus antimicrobien. *In vitro*, l'acide vulpinique inhibe la croissance de *S. aureus* avec une CI_{50} inférieure à 2 $\mu\text{g/mL}$. En élargissant les recherches, on note également la présence d'un polymorphe de l'acide vulpinique qui inhibe la croissance de SARM (*S. aureus* résistant à la méticilline) avec une CI_{50} de 9 $\mu\text{g/mL}$ (alors qu'ici la CI_{50} de l'acide vulpinique n'est que de 20 $\mu\text{g/mL}$). Ce polymorphe peut présenter un grand intérêt dans la lutte contre la résistance bactérienne, mais de plus amples investigations sont nécessaires.

II.2.3.1.5.3. Extrait de *Chamonixia pachydermis*

La **pachydermine** a été isolé du champignon *Chamonixia pachydermis* en Nouvelle-Zélande. Son produit de dégradation présente une activité antibiotique contre *Bacillus subtilis*. *In vitro*, un disque de 40 μg de substance provoque une zone d'inhibition de 1 mm. Cependant, il reste encore à prouver si ce produit garde son efficacité *in vivo* (LANG *et al.*, 2006).

II.2.3.1.5.4. Autres

De manière plus anecdotique, d'autres études ont mis en évidence un potentiel antibiotique des bolétales.

En 1989, des tétraprénylphénols sont isolés de *Suillus granulatus*. Dans cette famille, deux membres semblent être antimicrobiens (TRINGALI *et al.*, 1989).

En 1999, une étude coréenne isole d'un *Boletus* un nouveau peptide de 19 acides aminés appelé **bolétusine**. Il montre une activité antimicrobienne contre certaines bactéries GRAM+ (LEE *et al.*, 1999). Mais l'absence d'identification précise du *Boletus* en question empêche de faire le lien avec un autre composé.

En 2011, une étude Australienne a confirmé le pouvoir antibiotique des bolétales des genres *Boletus*, *Strobilomyces* et *Tylopilus*. Les résultats sont donnés avec précision et le lieu de cueillette est clairement indiqué, mais les différentes espèces ne sont pas précisément définies ce qui empêche d'établir un lien métabolite-activité (BALA *et al.*, 2011).

II.2.3.2. Propriétés antivirales

II.2.3.2.1. Activité anti-VIH

Le SIDA est apparu au début des années 80. Aujourd'hui il représente un véritable problème de santé publique. 33 millions de personnes seraient infectées dans le monde, dont 2,6 millions de nouveaux cas par an et 1,8 millions de décès annuels. En Europe occidentale et centrale, ce sont 820 000 personnes infectées, 31 000 nouveaux cas par an et 8500 décès annuels (chiffres 2009 – d'après <http://www.sida-info-service.org/>).

Malheureusement, les thérapies actuelles ne permettent pas de guérir du SIDA. En revanche, il est possible de freiner au maximum l'évolution du virus. De nouvelles cibles thérapeutiques sont activement recherchées par différentes équipes. Les bolétales pourraient

être source d'innovation dans cette pathologie.

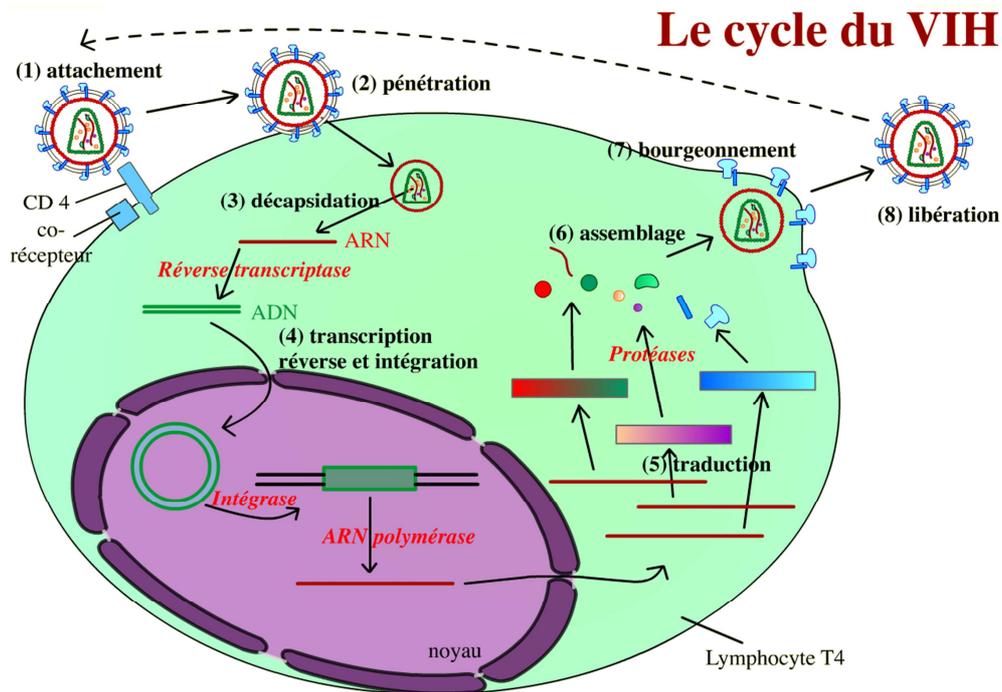


FIGURE 58 – Rappel du cycle du VIH dans la cellule infectée (d'après <http://www.snv.jussieu.fr/>)

II.2.3.2.1.1. Lectine de *Boletus edulis*

La **lectine de *Boletus edulis* (BEL)** a montré *in vitro* une activité inhibitrice de la VIH-1 transcriptase inverse. Cette enzyme permet le passage de l'ARN viral en ADN ; il s'agit d'une étape clef pour l'intégration du virus dans la cellule infectée (cf. le cycle du VIH). L'interaction est de type protéine-protéine et la CI_{50} est de 14.3 μ M (ZHENG *et al.*, 2007).

II.2.3.2.1.2. Flazine de *Suillus granulatus*

Un β -carboline a été isolé de *Suillus granulatus*. Cette molécule, **la flazine**, présente des propriétés anti-VIH intéressantes mais sa cytotoxicité est trop grande. **La flazinamide**, un

dérivé de la flazine, est moins toxique (4 fois moins toxique que la flazine) et son activité antivirale est renforcée (WANG *et al.*, 2007).

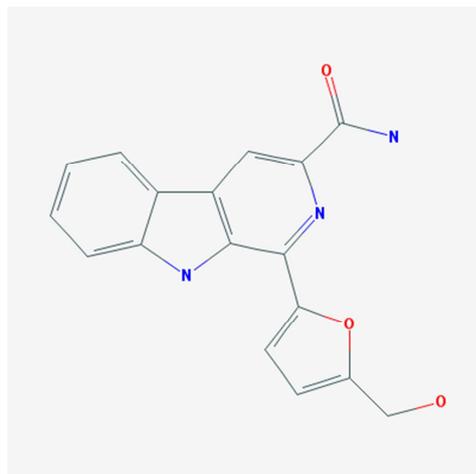


FIGURE 59 – Structure chimique de flazinamide (d’après <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Sur le plan pharmacologique, la flazinamide réduit la formation de syncytium induit par VIH-1 (HIV-1_{IIIb}) avec une CI₅₀ de 0.38 µM. Elle inhibe également les infections par certains VIH-2 (HIV-2_{rod} et HIV-2_{cbl-20}). La flazinamide intervient aussi dans la réduction de l’expression de l’antigène p24 (testé sur HIV-1_{IIIb} infecté C8166 et HIV-1_{KM018} infecté PBMC) avec des CI₅₀ respectivement de 1.45 et 0.77 µM. Enfin, la flazinamide empêche la fusion entre les cellules et VIH-1 ou VIH-2, et inhibe les différentes enzymes virales (VIH-1 transcriptase inverse, protéase, intégrase) (WANG *et al.*, 2007 ; TANG *et al.*, 2008).

En conclusion, la flazinamide est un véritable espoir pour la prise en charge du SIDA. Sa faible toxicité et son activité portant sur différentes étapes de la vie du VIH nécessite de plus amples investigations *in vivo*.

II.2.3.2.1.3. Acide xérocomique

En 2003, une étude montre la capacité de l’acide xérocomique à inhiber la VIH-1 intégrase. Lors de l’expérimentation, l’**acide xérocomique** est obtenue à partir de *Xeromphalina junipericola*, un agaricale (famille des *tricholomataceae*) (SINGH *et al.*, 2003). Mais à l’origine, cette molécule est isolée à partir de *Xerocomus chrysenteron* (STEGLICH *et al.*, 1968).

II.2.3.2.2. Activité anti-HSV

Après la mise en évidence d'une activité cytotoxique de **l'illudine S** et son rôle en cancérologie (cf. II.2.1.1), ainsi que des propriétés antibactériennes de ce sesquiterpène (cf. II.2.3.1.1), le pouvoir antiviral des illudines S et M a été étudié. Extrait d'*Omphalotus illudens*, l'illudine S et ses dérivés (irofulvene et dehydroilludine M) semblent efficaces contre HSV-1 (Herpes simplex virus) (LEHMANN *et al.*, 2003).

II.2.3.2.3. Autres bolétales à activité antivirale

Il semblerait également que *Suillus luteus* présente des propriétés antivirales (thèse RENAUDIN T., faculté pharmacie Nantes, 1989).

II.2.3.3. Propriétés antifongiques

II.2.3.3.1. Les cavipétines de *Boletinus cavipes*

Des substances antifongiques ont été isolées d'un extrait méthanolique de *Boletinus cavipes* lyophilisé (HOMANS *et al.*, 1970). Ce sont les **cavipétines (A~E)** qui sont des esters diterpéniques du 16-hydroxygeranylgeraniol et/ou des acides mésaconique/jumarique (TOYOTA *et al.*, 1990). Ils ont la propriété d'inhiber la formation de spores chez *Cladosporium cucumerinum*.

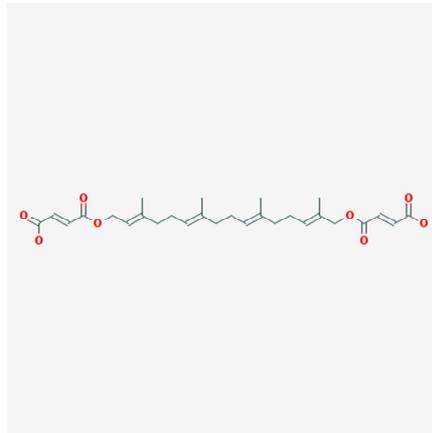


FIGURE 60 – Structure chimique de cavipetine B (d'après <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

II.2.3.3.2. Extrait aqueux de *Tylopilus felleus*

Il a été démontré dès 1975 qu'un extrait aqueux de *Tylopilus felleus* présentait la caractéristique d'inhiber la croissance de *Neurospora crassa* et *Saccharomyces cerevisiae* (KOHLMUNZER *et al.*, 1975). Mais aucune étude n'a permis d'affirmer si tylopilane jouait un rôle ou non dans cette activité.

II.2.3.3.3. Autres bolétales antifongiques

Sans qu'une molécule soit forcément identifiée comme fongicide ou fongistatique, certains bolétales ont été testés pour leur capacité à inhiber la croissance de certains mycéliums ou d'empêcher la germination de certaines spores. Les espèces suivantes sont donc caractérisées par un effet fongistatique : *Boletus albidus*, *Boletus edulis*, *Boletus luridus*, *Boletus speciosus*, *Leccinum carpini*, *Leccinum duriusculum*, *Xerocomus subtomentosus*, *Suillus luteus*, *Paxillus involutus* et *Gomphidius glutinosus*. A noter cependant que seules des souches phytopathogènes se sont révélées sensibles aux bolétales précités : *Cytospora sp.* (sur noisetier), *Fusarium oxysporum* (sur melon), *Graphium ulmi* (sur orme), *Rhizoctonia solani* (sur conifère) et *Sterum purpureum* (sur pêcher). Les résultats pour les deux souches

pathogènes chez l'homme (*Candida albicans* et *Aspergillus fumigatus*) ont été négatifs.

II.2.3.4. Propriétés antiparasitaires et insecticides

II.2.3.4.1. Lectine issue de *Xerocomus chrysenderon*

Une lectine issue de *Xerocomus chrysenderon* (XCL) a montré un fort pouvoir insecticide (TRIGUEROS *et al.*, 2003) (DAMIAN *et al.*, 2005). XCL est en effet actif contre un diptère (*Drosophila melanogaster*) et un hémiptère (*Acyrtosiphon pisum*).



FIGURE 61 – *Drosophila melanogaster*



FIGURE 62 – *Acyrtosiphon pisum*

(Photos d'après <http://www.lifesciencesfoundation.org/> et <http://compbio.dfci.harvard.edu/>)

XCL a également été testé sur les pucerons, notamment l'espèce *Myzus persicae* responsable de l'infestation de plus de 400 espèces de plantes et transmettant plus d'une centaine de maladies virales. XCL modifie significativement le taux de mortalité, la durée du développement et la production de nymphe (JABER *et al.*, 2006).

La DL₅₀ de XCL est de 0.46 mg/mL après 24 heures et la DL₉₀ est de 6.02 mg/mL après 24 heures (JABER *et al.*, 2007) (JABER *et al.*, 2008).

II.2.3.4.2. *Omphalotus illudens* actif contre le vecteur de la malaria

Omphalotus illudens serait potentiellement actif contre le vecteur de la malaria (thèse RENAUDIN T., faculté pharmacie Nantes, 1989).

II.2.4. Autres propriétés des boléales

II.2.4.1. Propriétés anti-inflammatoires

L'extrait de *Suillus granulatus* présenterait des propriétés anti-inflammatoires (BENSLIMANE *et al.*, 1992).

Lors de test *in vivo* chez le rat, l'extrait aqueux de *Tylophilus felleus* a permis une diminution significative de l'inflammation pour des doses supérieures à 50 mg/kg en injection sous-cutanée. A noter qu'aucun résultat n'a été obtenu lors du test par voie orale (KOHLMUNZER *et al.*, 1977).

L'acide vulpinique et un de ses polymorphes ont déjà été étudiés pour leur propriété antibactérienne. Ils ont également été testés pour leur propriété anti-inflammatoire. Ils présentent une forte activité contre la COX-1 avec une CI_{50} de 218 μM pour l'acide vulpinique et une CI_{50} de 192 μM pour son polymorphe. Les deux composés sont sans effet sur la COX-2 (DUNCAN *et al.*, 2003) (cf. figure rappel du rôle des COX-1 et COX-2). Les activités des cyclo-oxygénases sont mesurées par quantification de PGE_2 .

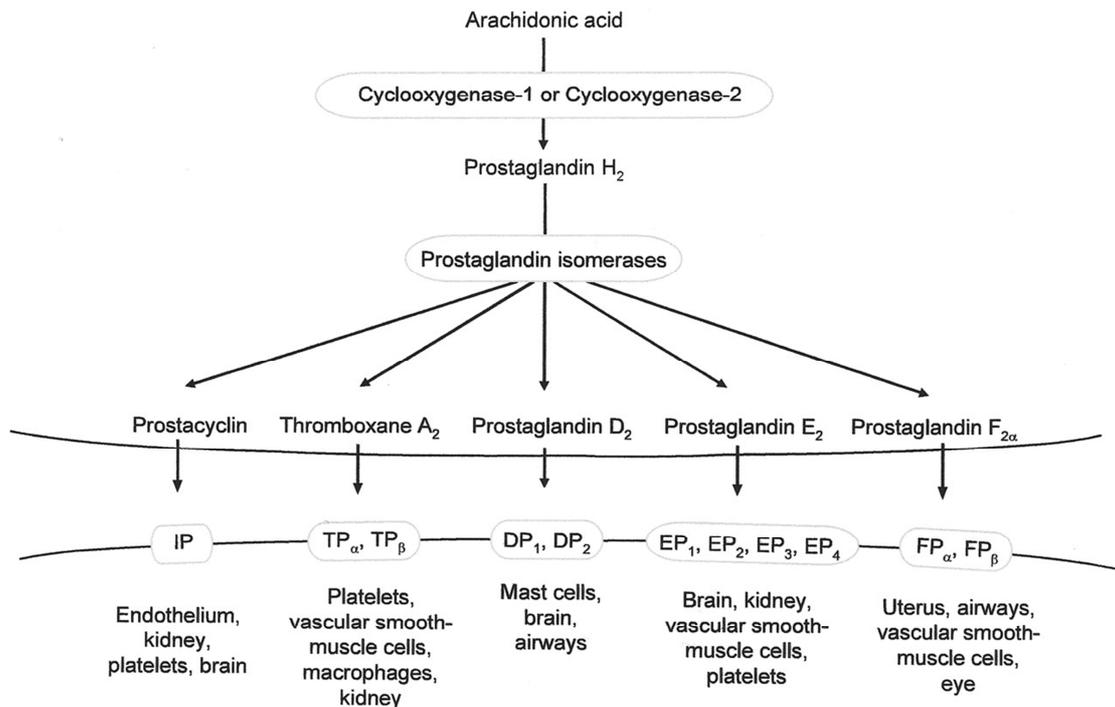


FIGURE 63 – Rappel du rôle des COX-1 et COX-2 (d'après <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/>)

II.2.4.2. Adjuvants de cancérologie

II.2.4.2.1. *Xerocomus badius*, une source de théanine

La **théanine** est un acide aminé naturellement présent dans deux organismes vivants : le théier (*Camellia sinensis*) et *Xerocomus badius*. Les propriétés thérapeutiques de la théanine sont multiples ce qui a poussé une équipe de chercheurs à produire cette molécule par extraction de *Xerocomus badius*. Les conditions optimales nécessaires sont entre autre 6.38 g/L de glucose et un pH initial de 5.63 (JIAN *et al.*, 2008).

La théanine entraîne une inhibition de la peroxydation des LDL, une diminution de la pression artérielle ou encore une diminution de la mort neuronale induite par l'acide glutamique (YOKOZAWA *et al.*, 1997) (KAKUDA *et al.*, 2000) (KAKUDA *et al.*, 2002). Elle modifie également les taux de dopamine et de sérotonine ce qui peut être intéressant dans la prise de charge de la schizophrénie ou de la maladie de Parkinson (YOKOGOSHI *et al.*, 1998). Enfin, on peut dire que la théanine augmente l'activité cérébrale et en particulier l'état d'alerte du cerveau (NOBRE *et al.*, 2008). Bien évidemment, au cours des différentes études, ces propriétés de la théanine sont basées sur l'extraction de la feuille de thé. La théanine n'intègre ce chapitre que par extrapolation.

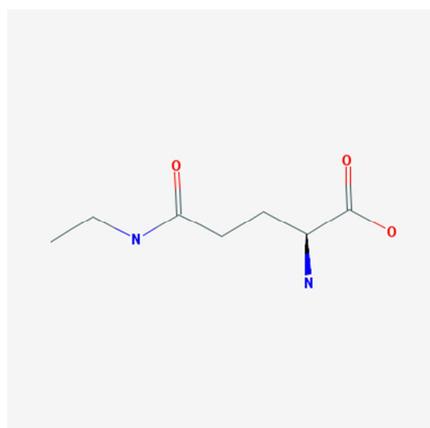


FIGURE 64 – Structure chimique de la théanine (d'après <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

En cancérologie, la théanine augmente (par effet synergique) l'activité de plusieurs anticancéreux : la doxorubicine, les anthracyclines, le cisplatine, l'irinotecan (SUGIYAMA *et al.* 1999, 2001, 2003) (SADZUKA *et al.*, 2000). La théanine peut donc être un adjuvant de chimiothérapie de premier choix.

II.2.4.2.2. Dégradation de fibroblastes par *Suillus larcinus*

L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane composé d'une répétition de disaccharides associant N-acétylglucosamine et acide glucuronique. Il a été démontré que le taux d'acide hyaluronique augmentait dans les fibroses ou les tumeurs. Autre exemple, lors d'une hépatite chronique, l'accumulation d'acide hyaluronique semble responsable du passage vers la fibrose puis la cirrhose (SATOH *et al.*, 2000). On peut ajouter qu'une surproduction d'acide hyaluronique accélère la croissance tumorale et semble associée aux métastases cancéreuses (ITANO *et al.*, 1999) (JACOBSON *et al.*, 2002). **Une carnitine-ester isolé de *Suillus larcinus*** favorise la dépolymérisation de l'acide hyaluronique (KAWAGISHI *et al.*, 2006). On peut ainsi imaginer une place en tant que traitement adjuvant de chimiothérapie pour cette molécule, ou encore en cosmétologie pour lutter contre les rides.

II.2.4.2.3. Pulveravènes de *Pulveroboletus ravenelii*

En complément de **l'acide vulpinique** (présentant des propriétés antibactériennes et anti-inflammatoires), *Pulveroboletus ravenelii* renferme **des pulvéravènes** (A et B).

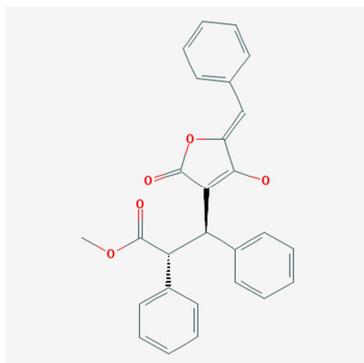


FIGURE 65 – Structure chimique de pulvéravène A (12R, 13R) (d'après <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

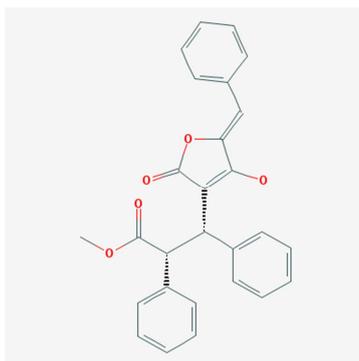


FIGURE 66 – Structure chimique de pulvéravène B (12S, 13R) (d'après <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

En test *in vitro*, ces pulvéravènes inhibent la formation de lésions préneoplasiques sur organe mammaire de souris. Pulvéravène A montre une CI_{50} de 6.0 μM et pulvéravène B une CI_{50} de 0.8 μM (DUNCAN *et al.*, 2003). A noter que lors de cette étude, l'acide vulpinique n'a démontré aucun effet sur la formation de lésions préneoplasiques, et son polymorphe a présenté une faible activité (52% d'inhibition à 10 $\mu\text{g/mL}$).

II.2.4.3. Myotoxicité de *Boletus edulis*

Le Tricholome équestre (*Tricholoma flavovirens* ou *Tricholoma equestre*) s'est révélé source d'intoxication et notamment de rhabdomyolyse (BEDRY *et al.*, 2001) (CHODOROWSKI *et al.*, 2002, 2003). Cet effet se traduit notamment chez la souris par une augmentation de l'activité plasmatique de la créatine kinase. Ceci ne semble pas spécifique au tricholome équestre puisque expérimentalement *Boletus edulis* induit également une

augmentation de l'activité plasmatique de la créatine kinase (NIEMINEN *et al.*, 2005). On peut donc suspecter une myotoxicité de *B. edulis*. Cependant, aucune rhabdomyolyse n'a encore été recensée suite à l'ingestion de *B. edulis*, et les quantités à administrer semblent être importantes (NIEMINEN *et al.*, 2006).

II.2.4.4. Autres propriétés

En pharmacocinétique, le rôle du cytochrome P450 est primordial dans la métabolisation des principes actifs. Issus de *Suillus bovinus* et de *Boletus calopus*, 3 dérivés de l'acide pulvinique ont été testés pour leur pouvoir inhibiteur du cytochrome P450. Il s'agit de **l'acide atromentique**, **l'acide variégatique** et **l'acide xérocomique** qui inhibent (CYP) 1A2, 2C9, 2D6 et 3A4. La CI_{50} *in vitro* la plus importante a été obtenue pour CYP3A4 avec des CI_{50} de 65.1 ± 3.9 , 2.2 ± 0.1 , 2.4 ± 0.1 μM pour respectivement l'acide atromentique, l'acide variégatique et l'acide xérocomique (HUANG *et al.*, 2009). Ces molécules sont donc des inhibiteurs du cytochrome P450 comparable à la cimétidine, le dicoumarol ou encore l'érythromycine.

En plus de ses propriétés cytotoxique et antivirale, la **lectine de *Boletus edulis* (BEL)** présente une activité hémagglutinine (ZHENG *et al.*, 2007). Cette activité reste stable jusqu'à 60°C mais diminue de 50% à partir de 65°C.

L'atromentine, déjà décrite à plusieurs reprises, présente de nombreuses propriétés et se retrouve dans beaucoup de champignons, y compris des macromycètes n'appartenant pas à l'ordre de bolétales. Parmi ces propriétés, on note une activité stimulante de la fibre musculaire lisse (SULLIVAN *et al.*, 1969) ou encore un pouvoir anticoagulant (KHANNA *et al.*, 1965) (EULER *et al.*, 1965). *In vitro*, 1 mg d'atromentine est équivalent à 5.1 unités d'héparine.

L'extrait de *Tylopilus felleus* semble présenter la capacité d'inhiber les lipases pancréatiques (SLANC *et al.*, 2004).

L'acide théléphorique, retrouvé entre autre dans *Omphalotus olearius*, *Omphalotus illudens*, *Tapinella atrotomentosa* ou encore *Suillus tridentinus* inhibe *in vitro* la prolyl-

endopeptidase, ce qui pourrait jouer un rôle dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer (Sullivan *et al.*, 1971) (JU-YEON *et al.*, 1999) (Liu J., 2006).

III. TABLEAUX RECAPITULATIFS

Champignons	Métabolites	Propriétés
<i>Boletinus cavipes</i>	Bolétinines Cavipétines (A~E)	Cytotoxique Antioxydant (Inhibition génération d'anion superoxyde) Antifongique
<i>Boletus affinis</i>	Bolaffinine	Cytotoxique
<i>Boletus albidus</i>	?	Fongistatique
<i>Boletus calopus</i>	Acide variégatique Acide xéromique	Inhibition du cytochrome P450
<u><i>Boletus edulis</i></u>	BEL (<i>Boletus edulis</i> lectine) BEBP-3 (<i>Boletus edulis</i> Bull protein) ? ?	Cytotoxique, anticancéreux (liaison à l'antigène Thomsen-friedenreich) Antiviral (inhibition VIH-transcriptase inverse) Activité hémagglutinine Antioxydant (action sur radicaux hydroxyles et radical ABTS) Fongistatique Myotoxique (augmentation activité plasmatique de la créatine kinase)

<i>Boletus erythropus</i>	(Toxique)	Syndrome résinoïdien
<i>Boletus luridus</i>	? (Toxique)	Fongistatique Syndrome résinoïdien
<i>Boletus pseudocalopus</i>	Calopusines (A~C)	Anticancéreux
<i>Boletus satanas</i>	(Toxique) Bolésatine	Syndrome résinoïdien Cytotoxique, anticancéreux (inhibition de la synthèse protéique) Induction de thrombose Perturbation de l'agglutination des plaquettes
<i>Boletus speciosus</i>	?	Fongistatique
<i>Boletus venenatus</i>	Bolévénine	Cytotoxique
<i>Chamonixia Pachydermis</i>	Pachydermine	Antibactérien
<i>Gomphidius glutinosus</i>	?	fongistatique
<i>Gyrodon lividus</i>	?	Antioxydant
<i>Leccinum aurantiacum</i>	?	Antioxydant
<i>Leccinum carpini</i>	?	Fongistatique

<i>Leccinum duriusculum</i>	?	Fongistatique
<i>Leccinum scabrum</i>	?	Antioxydant
<u><i>Omphalotus illudens</i></u>	(Toxique) Illudines S et M Irofulvène Illudine S ? Acide théléphorique	Syndrome résinoïdien Cytotoxique Anticancéreux en phase 2 (arrêt cellule en phase S et induction d'apoptose) Antibactérien (action sur l'incorporation de la thymidine à l'ADN) Antiviral (anti-HSV-1) Antiparasitaire (actif contre le vecteur de la malaria) Inhibition prolyl-endorpeptidase (maladie d'Alzheimer)
<i>Omphalotus nidiformis</i>	Illudosine	Antibactérien
<i>Omphalotus olearius</i>	Acide théléphorique	Inhibition prolyl-endorpeptidase (maladie d'Alzheimer)
<i>Paxillus curtisii</i>	Curtisianes	Antioxydant (neuroprotecteur)
<u><i>Paxillus involutus</i></u>	(Toxique) Involutine	Syndrome Paxillus (réaction immuno-allergique) Cytotoxique

	?	Fongistatique
<i>Paxillus panuoides</i>	Atromentine Leucomentines	Anticancéreux (induction d'apoptose – fragmentation de l'ADN) Antibactérien (inhibition FabK) Stimulation de la fibre musculaire lisse Pouvoir anticoagulant Antioxydant (neuroprotecteur)
<i>Pulveroboletus ravenelii</i>	Acide vulpinique Pulvéravènes (A et B)	Antibactérien Anti-inflammatoire (action contre COX-1) Inhibition de lésions préneoplasiques (adjuvant en cancérologie)
<i>Rhizopogon roseolus</i>	?	Antibactérien
<i>Strobilomyces floccopus</i>	?	Antioxydant
<i>Suillus bovinus</i>	? Acide atromentique Acide variégatique Acide xérocomique	Antioxydant Inhibition cytochrome P450
<i>Suillus collinitus</i>	? ?	Cytotoxique, anticancéreux (induction apoptose – arrêt en phase G1) Antioxydant

<i>Suillus granulatus</i>	Suillusine	Cytotoxique, anticancéreux Antioxydant
	Suilline	Cytotoxique, anticancéreux (induction apoptose)
	Dérivés tétraprénylphénols	Antibactérien
	Flazine	Antiviral (anti-VIH)
	Flazinamide	Antiviral (anti-VIH)
	?	Anti-inflammatoire
<i>Suillus grevillei</i>	Bolégrévilol	Antioxydant
<i>Suillus laricinus</i>	Carnitine-ester	Dégradation des fibroblastes (adjuvant en cancérologie)
<i>Suillus luteus</i>	Suillumide	Cytotoxique
	?	Antioxydant
	?	Antiviral
	?	Fongistatique
<i>Suillus placidus</i>	Suilline	Cytotoxique, anticancéreux (induction apoptose)
<i>Suillus tridentinus</i>	Acide théléphorique	Inhibition prolyl-endoréptidase (maladie d'Alzheimer)

<i>Tapinella atrotomentosa</i>	Leucomentines Acide théléphorique	Antioxydant (neuroprotecteur) Inhibition prolyl-endopeptidase (maladie d'Alzheimer)
<i>Tylopilus felleus</i>	Tylopilane Tylopeptines (A et B) ? ? ?	Cytotoxique, anticancéreux, carcinostatique Antibactérien (contre certaines bactéries Gram +) Antifongique Anti-inflammatoire Inhibition des lipases pancréatiques
<i>Xerocomus badius</i>	Théanine	Antioxydant (inhibition de la peroxydation des lipides) Diminution de la pression artérielle Neuroprotection (diminution de la mort neuronale induite par l'acide glutamique) Potentialisation du pouvoir anticancéreux de certaines chimiothérapies
<i>Xerocomus chrysenteron</i>	? Acide xérocomique XCL (<i>Xerocomus chrysenteron</i> lectine)	Antioxydant Antiviral (inhibition VIH-intégrase) Insecticide

<i>Xerocomus subtomentosus</i>	?	Antioxydant
	?	Fongistatique

Conclusion

Parmi l'ensemble des métabolites issus des boléales, aucun n'a encore donné lieu à une autorisation de mise sur le marché, et un seul, l'irofulvène, est en phase 2 d'un essai clinique pour son pouvoir potentiellement anticancéreux.

Beaucoup de molécules et de champignons entiers ont été testés pour les propriétés antioxydantes. Les résultats *in vitro* sont très encourageants. Mais aucun lien n'a été établi entre un potentiel antioxydant d'une molécule et son rôle (préventif ou thérapeutique) dans la prise en charge de pathologie.

Parmi les premiers résultats, on notera deux secteurs pour lesquels les boléales peuvent apporter une réponse intéressante : en cancérologie, par la présence de cytotoxique ou en tant que traitement adjuvant des chimiothérapies, et en virologie, notamment dans la prise en charge des infections par HSV et VIH.

Enfin, les boléales sont riches en métabolites secondaires dont peu sont exploités. Il existe un véritable potentiel parmi les boléales. Cet axe de recherche sera-t-elle suivie par les laboratoires pharmaceutiques pour créer le médicament de demain ?

III. BIBLIOGRAPHIES

III.1. Articles & ouvrages

AMATO R., PEREZ C., PAGLIARO L. (2002). Irofulven, a novel inhibitor of DNA synthesis, in metastatic renal cell cancer. *Investigational new drugs*, 20, 413-420.

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

ANCHEL M., HERVEY A., ROBBINS WJ. (1950). Antibiotic substances from basidiomycetes. *Proceedings of the national academy of sciences*, 36, 300-305.

BALA N., AITKEN E., FECHNER N., CUSACK A., STEADMAN K. (2011). Evaluation of antibacterial activity of Australian basidiomycetous macrofungi using a high-throughput 96-well plate assay. *Pharmaceutical biology*, 49, 492-500.

BASSET L., ENNAMANY R., PORTAIL J., KRETZ O., DEFFIEUX G., BADO C., GUILLEMAIN B., CREPPY E. (1995). Effects of bolésatine on a cell line from the SP2/0 thymic lymphosarcoma. *Toxicology*, 103, 121-125.

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

BENSLIMANE A., POUCHUS Y., VERBIST J., PETIT J., KHETTAB E., WELIN L., BRION J. (1992). Marine bioactive compounds : stereospecific anti-inflammatory activity of natural and synthetic cordiachromene A. *the journal of clinical pharmacology*, 32, 37-40.

BON M. (2004). Champignons de France et d'Europe occidentale, edition Flammarion, 368 pages.

BOVI M., CARRIZO M., CAPALDI S., PERDUCA M., CHIARELLI L., GALLIANO M., MONACO H. (2011). Structure of a lectin with antitumoral properties in king bolete (*Boletus edulis*) mushrooms. *Glycobiology*, 8, 1000-1009.

BURGEES M., BARROW K. (1999). Biosynthesis of illudosin, a fomannosane-type sesquiterpene, by the basidiomycete *Omphalotus nidiformis*. *Journal of the chemical society*, 17, 2461-2466.

CHLAP Z., KOHLMUNZER S. (1978). Effects of *Tylopilus felleus* preparation on transplantable tumours in mice. *Planta medica*, 33, 290-291.

CHODOROWSKI Z., ANAND J., GRASS M. (2003). Acute poisoning with *Tricholoma equestre* of five-year old child. *Przegl lek*, 60, 309-310.

CHODOROWSKI Z., WALDMAN W., SEIN ANAND J. (2002). Acute poisoning with *Tricholoma equestre*. *Przegl lek*, 59, 386-387.

CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE (Groupe de travail "moisissures dans l'habitat") (2006). Contaminations fongiques en milieux intérieurs, 101 pages.

DAMIAN L., FOURNIER D., WINTERHALTER M., PAQUEREAU L. (2005). Determination of thermodynamic parameters of *Xerocomus chrysenteron* lectin interactions with N-acetylgalactosamine and Thomsen-Friedenreich antigen by isothermal titration calorimetry. *BMC Biochemistry*, 1, 6-11.

DEFAYE J., KOHLMUNZER S., SODZAWICZNY K., WONG E. (1988). Structure of an antitumor, water-soluble D-glucan from the carpophores of *Tylopilus felleus*. *Carbohydrate research*, 173, 316-323.

DUNCAN C., CUENDET M., FRONCZEK F., PEZZUTO J., MEHTA R., HAMANN M., ROSS S. (2003). Chemical and biological investigation of the fungus *Pulveroboletus ravenelii*. *Journal of natural products*, 66, 103-110.

ENNAMANY R., BINGEN A., CREPPY EE., KRETZ O., GUT JP., DUBUISSON L., BALABAUD C., BIOULACSAGE P., KIRN A. (1998). Aspirin and heparin prevent hepatic blood stasis and thrombosis induced by the toxic glycoprotein bolesatine in mice. *Human & experimental toxicology*, 17, 602-624.

ENNAMANY R., KRETZ O., BADO C., DEFFIEUX G., CREPPY E. (1994). Effect of bolésatine, a glycoprotein from *Boletus satanas*, on rat thymus *in vivo*. *Toxicology*, 89, 113-121.

ENNAMANY R., KRETZ O., CREPPY E. (1995). Effect of bolesatine on phospholipid/calcium dependent protein kinase *in vivo* cells and in rat thymus. *Archives of toxicology*, 69, 624-654.

ENNAMANY R., LAVERGNE J., REBOUD J., DIRHEIMER G., CREPPY E. (1995). Mode of action of bolesatine, a cytotoxic glycoprotein from *boletus satanas* Lenz. Mechanistic approaches. *Toxicology*, 100, 51-55.

ENNAMANY R., MARZETTO S., SABOUREAU D., CREPPY E. (1995). Lipid peroxidation induced by bolésatine, a toxin of *boletus satanas* : implication in m5dC variation *in vivo* cells related to inhibition of cell growth. *Cell biology and toxicology*, 11, 347-401.

ESCARGUEIL A., POINDESSOUS V., SOARES D., SARASIN A., COOK P., LARSEN K. (2008). Influence of irofulven, a transcription-coupled repair-specific antitumor agent, on RNA polymerase activity, stability and dynamis in living mammalian cells. *Journal of cell science*, 121, 1275-1283.

EULER K., TYLER V., BRADY L., MALONE M. (1965). Isolation and identification of atromentine, the anticoagulant principle of *Hydnellum diabolus*. *Lloydia*, 28, 203-206.

FRENCH AL., GARRETTSON LK. (1988). Poisoning with the north American jack o'lantern mushroom, *Omphalotus Illudens*. *Journal of toxicology, clinical toxicology*, 26, 81-89.

GACHET C., ENNAMANY., KRETZ O., OHLMANN P., KRAUSE C., CREPPY EE., DIRHEIMER G., CAZENAVE JP. (1996). Bolesatine induces agglutination of rat platelets and human erythrocytes and platelets *in vitro*. *Human & experimental toxicology*, 15, 26-35.

GERACI C., PIATELLI M., TRINGALI C., VERBIST JF., ROUSSAKIS C. (1992). Cytotoxic activity of tetraprenylphenols related to suillin, an antitumor principle from *Suillus granulatus*. *Journal of natural products*, 55, 1772-1777.

GOBBO M., POLONI C., DE ZOTTI M., PEGGION C., BIONDI B., BALLANO G., FORMAGGIO F., TONIOLO C. (2010). Synthesis, preferred conformation, and membrane activity of medium-length peptaibiotics : tylopeptin B. *chemical biology & drug design*, 75, 169-181.

GRZYBEK J., ZGORNIAK-NOWOSIELSKA I., KASPROWICZ A., ZAWILINSKA B., KOHLMUNZER S. (1994). Antitumor activity of a fungal glucan tylopilan and *Propionibacterium acnes* preparation. *Acta societatis botanicorum poloniae*, 63, 293-298.

GRZYBEK J., ZGORNIAK-NOWOSIELSKA I., KOHLMUNZER S. (1990). Antitumor and cytotoxic activity of tylophilan, a fungal polysaccharide from *Tylophilus felleus* fruit bodies. *Planta medica*, 56, 670-671.

GUO YJ, DENG GF, XU XR, WU S., LI S., XIA EQ, LI F., CHEN F., LING WH, LI HB (2012). Antioxidant capacities, phenolic compounds and polysaccharide contents of 49 edible macro-fungi. *Food & function*, 3, 1195-1400.

HABTEMARIAM S. (1996). Cytotoxicity of extracts from the mushroom *Paxillus involutus*. *Toxicon*, 34, 711-714.

HART L., CIULEANU T., HAINSWORTH J., OUDARD S., BERGER R., ALEXANDRE J., CHI K.N., RUETHER D., MACDONALD J.R., CVITKOVIC E. (2006). Randomized phase II trial of irofulven (IROF) / prednisone (P), IROF / capecitabine (C) / P or mitoxantrone (M) / P in docetaxel-pretreated hormone refractory prostate cancer (HRPC) patients (pts). *Journal of clinical oncology*, 24, 14513.

HAYASHI T., KANETOSHI A., IKURA M., SHIRAHAMA H. (1989). Bolegrevilol, a new lipid peroxidation inhibitor from the edible mushroom *Suillus grevillei*. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 37, 1424-1425.

HIBBETT D., BINDER M., BISCHOFF J., BLACKWELL M., CANNON P., ERIKSSON O., HUHDORF S., JAMES T., KIRK P., LUCKING R., THORSTEN LUMBSCH H., LUTZONI F., MATHENY B., MCLAUGHLIN D., POWELL M., REDHEAD S., SCHOCH C., SPATAFORA J., STAPLERS J., VILGALYS R., AIME C., APTROOT A., BAUER R., BEGEROW D., BENNY G., CASTLEBURY L., CROUS P., DAI Y., GAMS W., GEISER D., GRIFFITH G., GUEIDAN C., HAWKSWORTH D., HESTMARK G., HOSAKA K., HUMBER R., HYDE K., IRONSIDE J., KOLJALG U., KURTZMAN C., LARSSON K., LICHTWARDI R., LONGCORE J., MIADLIKOWSKA J., MILLER A., MONCALVO J., MOZLEY-STANDBRIGDE S., OBERWINKLER F., PARMASTO E., REEB V., ROGERS J., ROUX C., RYVARDEN L., SAMPAIO J., SCHUBLER A., SUGIYAMA J., THORN G., TIBELL L., UNTEREINER W., WALKER C., WANG Z., WEIR A., WEISS M., WHITE M., WINKA K., YAO Y., ZHANG N. (2007). A higher-level phylogenetic classification of fungi. *Mycological research*, 111, 509-547.

HOMANS A., FUCHS A. (1970). Direct bioautography on thin-layer chromatograms as a method for detecting fungitoxic substances. *Journal of chromatography*, 51, 327-336.

HUANG Y., ONOSE J., ANE N., YOSHIKAWA K. (2009). In vitro inhibitory effects of pulvinic acid derivatives isolated from Chinese edible mushrooms, *Boletus calopus* and *Suillus bovinus*, on cytochrome P450 activity. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 73, 855-860.

ITANO N., SAWAI T., MIYAISHI O., KIMATA K. (1999). Relationship between hyaluronan production and metastatic potential of mouse mammary carcinoma cells. *Cancer research*, 59, 2499-2504.

JABER K., CUARTERO DIAZ G., HAUBRUGE E., FRANCIS F. (2008). Investigation of carbohydrate binding property of a fungal lectin from *Xeroconomus chrysenderon* and potential use on *Myzus persicae* aphid. *Communications in agricultural and applied biological sciences*, 73, 629-638.

JABER K., FRANCIS F., PAQUEREAU L., FOURNIER D., HAUBRUGE E. (2007). Effect of a fungal lectin from *Xeroconomus chrysenderon* (XCL) on the biological parameters of aphids. *Communications in agricultural and applied biological sciences*, 72, 629-638.

JABER K., PAQUEREAU L., FOURNIER D., HAUBRUGE E., FRANCIS F. (2006). Use of artificial diet system to assess the potential bio-insecticide effect of a fungal lectin from *Xeroconomus chrysenderon* (XCL) on *Myzus persicae*. *Communications in agricultural and applied biological sciences*, 71, 497-505.

JACOBSON A., RAHMANIAN M., RUBIN K., HELDIN P. (2002). Expression of hyaluronan synthase 2 or hyaluronidase 1 differentially affect the growth rate of transplantable colon carcinoma cell tumors. *International journal of cancer*, 102, 212-219.

JASPERS N., RAAMS A., KELNER M., M.Y.Ng J., YAMASHITA Y., SHIUNICHI T., MCMORRIS T., HOEIJMAKERS J. (2002). Anti-tumor compounds illudin S and irofulven induce DNA lesions ignored by global repair and exclusively processed by transcription-and replication-coupled repair pathways. *DNA repair*, 1, 1027-1038.

JIAN L., PING L., FANG L. (2008). Production of theanine by *Xeroconomus badius* (mushroom) using submerged fermentation. *Lebensmittel-wissenschaft und technologie*, 41, 883-889.

JOHANN N., BRUHN & MILTON D., SODERBERG (1991). Allergic contact dermatitis caused by mushrooms. *Mycopathologia*, 115, 191-195.

JU-YEON K., RHEE I., LEE K., HWANG J., YOO I., SONG K. (1999). Thelephoric acid and kynapcin-9 in mushroom *Polyozellus multiflex* inhibit propyl endopeptidase *in vitro*. *Journal of microbiology and biotechnology*, 9, 798-803.

KAKUDA T., NOZAWA A., SUGIMOTO A., NILINO H. (2002). Inhibition by theanine of binding of [3H]AMPA, [3H]kainite, and [3H]MDL 105,519 to glutamate receptors. *Bioscience, biotechnology and biochemistry*, 66, 2683-2686.

KAKUDA T., NOZAWA A., UNNO T., OKAMURA N., OKAI O. (2000). Inhibiting effects of theanine on caffeine stimulation evaluated by EEG in the rat. *Bioscience, biotechnology and biochemistry*, 64, 287-293.

KAMO T., SATO K., SEN K., SHIBATA H., HIROTA M. (2004). Geranylgeraniol-type diterpenoids, boletinins A~J, from *Boletinus cavipes* as inhibitors of superoxide anion generation in macrophage cells. *Journal of natural products*, 67, 958-963

KASAHARA Y., ITOU T. (2009). Determination of illudin S in *Omphalotus guepiniformis* and foods that caused food poisoning by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Shokuhin eiseigaku zasshi*, 50, 167-239.

KAWAGISHI H., MURAKAMI H., SAKAI S., INOUE S. (2006). Carnitine-esters from the mushroom *Suillus laricinus*. *Phytochemistry*, 67, 2676-2680.

KELNER M., MACMORRIS M., ESTES L., RUTHERFORD M., SAMSON K., TAETLE R. (1997). Characterization of cellular accumulation and toxicity of illudin S in sensitive and nonsensitive tumor cells. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 40, 65-71.

KHANNA J., MALONE M., EULER K., BRADY L. (1965). Atromentine, anticoagulant from *Hydnellum diabolus*. *Journal of pharmaceutical sciences*, 54, 1016-1020.

KIM, HEE J., LEE C. (2009). Atromentin-induced apoptosis in human leukemia U937 cells. *Journal of microbiology and biotechnology*, 19, 946-950.

KIM K., CHOI S., LEE K. (2012). Three new fatty acid esters from the mushroom *Boletus pseudocalopus*. *Lipids*, 47, 593-602.

KIRCHMAIR M., MORANDELL S., STOLZ D., PÖDER R. (2004). Phylogeny of the genus *Omphalotus* based on nuclear ribosomal DNA-sequences. *Mycologia*, 96, 1253-1260.

KOHLMUNZER S., GRZYBEK J., MOLIK-WEGIEL J. (1975). Investigations on the biological activity of extracts of *Tylopilus felleus* (Bull. Ex Fr.) P Karst by means of mycological tests. *Polish journal of pharmacology & pharmacy*, 27, 95-99.

KOHLMUNZER S., QUINN M., BENOIT P., FARNSWORTH N. (1977). Antiinflammatory activity of *Tylophilus felleus* (Bull. ex Fr.) P. Karst. *Polish journal of pharmacology & pharmacy*, 29, 539-541.

KRETZ O., CREPPY E., BOULANGER Y., DIRHEIMER G. (1989). Purification and some properties of bolesatine, a protein inhibiting *in vitro* protein synthesis, from the mushroom *Boletus satanas* Lenz (*boletaceae*). *Archives of toxicology* (suppl.), 13, 422-427.

LANG G., COLE A., BLUNT J., MUNRO M. (2006). An unusual oxalylated tetramic acid from the New Zeland basidiomycete *Chamonixia pachydermis*. *Journal of natural products*, 69, 151-153.

LEE I., JUNG J., KIM Y., RHEE M., YUN B. (2009). p-Terphenyls from the fruiting bodies of *Paxillus curtisii* and their antioxidant properties. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 17, 4674-4754.

LEE S., YEO W., YUN B., YOO I. (1999). Isolation and sequence analysis of a new peptaibol, boletusin, from *Boletus* spp. *Journal of peptide science*, 5, 374-381.

LEE S., YUN B., CHO D., YOO I. (1999). Tylopeptins A and B, new antibiotic peptides from *Tylophilus neofelleus*. *The journal of antibiotics*, 52, 998-1006.

LEE I., YUN B., KIM J., RYOO I., KIM Y., YOO I. (2003). Neuroprotective activity of p-terphenyl leucomentins from the mushroom *Paxillus panuoides*. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 67, 1813-1819.

LEE I., YUN B., KIM J., KIM W., RYOO I., OH S., KIM Y., YOO I. (2003). p-Terphenyl curtisians protect cultured neuronal cells against glutamate neurotoxicity via iron chelation. *Planta medica*, 69, 513-520.

LEGGAS M., STEWART C., WOO M., FOULADI M., CHESHIRE P., PETERSON J., FRIEDMAN H., BILLUPS C., HOUGHTON P. (2002). Relation between irofulven (MGI-114) systemic exposure and tumor response in human solid tumor xenografts. *Clinical cancer research*, 8, 3000-3007.

LEHMANN V., HUANG A., IBANEZ-CALERO S., WILSON G., RINEHART K. (2003). Illudine S, the sole antiviral compound in mature fruiting bodies of *Omphalotus illudens*. *Journal of natural products*, 66, 1257-1258.

LEON F., BROUARD I., TORRES F., QUINTANA J., RIVERA A., ESTEVEZ F., BERMEJO J. (2008). A new ceramide from *Suillus luteus* and its cytotoxic activity against human melanoma cells. *Chemistry & biodiversity*, 5, 120-125.

LICASTRO F., MORINI M., KRETZ O., DIRHEIMER G., CREPPY E., STIRPE F. (1993). Mitogenic activity and immunological properties of bolésatine, a lectin isolated from the mushroom *Boletus satanas* Lenz. *International journal of biochemistry*, 25, 789-881.

LIU F., LUO K., YU Z., CO N., WU S., WU P., FUNG K., KWOK T. (2009). Suillin from the mushroom *Suillus placidus* as potent apoptosis inducer in human hepatoma HepG2 cells. *Chemico-biological interactions*, 181, 168-174.

LIU J. (2006). Natural terphenyls : developments since 1877. *Chemical reviews*, 106, 2209-2232.

LUCAS E., RINGLER R., BYERRUM R., STEVENS J., CLARKE D., STOCK C. (1957). Tumor inhibitors in *Boletus edulis* and other holobasidiomycetes. *Antibiotics & chemotherapy*, 7, 1-14.

LUO A., LUO A., HUANG J., FAN Y. (2012). Purification, characterization and antioxidant activities *in vitro* and *in vivo* of the polysaccharides from *Boletus edulis* bull. *Molecules*, 17, 8079-8090.

MACAKOVA K., OPLETAL L., POLASEK M., SAMKOVA V., JAHODAR L. (2009). Free-radical scavenging activity of some European bolétales. *Natural product communications*, 4, 261-265.

MATSUURA M., YAMADA M., SAIKAWA Y., MIYAIRI K., OKUNO T., KONNO K., UENISHI J., HASHIMOTO K., NAKATA M. (2007). Bolevenine, a toxic protein from the japenese toadstool *boletus venenatus*. *Phytochemistry*, 68, 893-898.

MCMORRIS T., KELNER M., WANG W., YU J., ESTES L., TAETLE R. (1996). (hydroxymethyl)acylfulvene: an illudin derivate with superior antitumor properties. *Journal of natural products*, 59, 896-899.

MCMORRIS T., LIRA R., GANTZEL P., KELNER M., DAWE R. (2000). Sesquiterpenes from the basidiomycete *Omphalotus illudens*. *Journal of natural products*, 63, 1557-1559.

MUSSELIUS S., RYK A., LEBEDEV A., PAKHOMOVA G., GOLIKOV P., DAVYDOV B., DONOVA L., ZIMINA L., PLATONOVA G., SELINA I., SKVORTSOVA A. (2002). Toxicity of mushrooms *Paxillus involutus* and *Paxillus atromentosus*. *Anesteziol reanimatol*, Mar-Apr, 30-35.

NIEMINEN P., KIRSI M., MUSTONEN A. (2006). Suspected myotoxicity of edible wild mushrooms. *Experimental biology and medicine*, 231, 221-228.

NIEMINEN P., MUSTONEN A., KIRSI M. (2005). Increased plasma creatine kinase activities triggered by edible wild mushrooms. *Food and chemical toxicology*, 43, 133-138.

NOBRE A., RAO A., OWEN G. (2008). L-theanine, a natural constituent in tea, and its effect on mental state. *Asia pacific journal of clinical nutrition*, 17, 167-168.

OLESEN LL. (1991). Poisoning with the brown roll-rim mushroom *Paxillus involutus*. *Ugesk laeger*, 153, 445.

PALENZUELA J., FERROL N., BOLLER T., AZCON-AGUILAR C., OEHL F. (2008). *Otospora bareai*, a new fungal species in the glomeromycetes from a dolomitic shrub land in Sierra de Baza National Park (Granada, Spain). *Mycologia*, 100, 296-305.

PIERSON A., GIBBS P., RICHARDS J., RUSS P., ECKHARDT S., GONZALES R. (2002). A phase II study of irifulven (MGI 114) in patients with stage IV melanoma. *Investigational new drugs*, 20, 357-362.

POINDESSOUS V., KOEPEL V., RAYMOND E., CVITKOVIC E., WALTERS S., LARSEN A. (2003). Enhanced antitumor activity of irifulven in combination with 5-fluorouracil and cisplatin in human colon and ovarian carcinoma cells. *International journal of oncology*, 23, 1347-1355.

POUCHUS Y.F. (2012). Guide de poche de mycologie officinale, edition Lavoisier.

QUANG D., HASHIMOTO T., NUKADA M., YAMAMOTO I., TANAKA M., ASAKAWA Y. (2003). Curtisians E~H : four p-terphenyl derivates from the inedible mushroom *Paxillus curtisii*. *Phytochemistry*, 64, 649-703.

QUANG D., HASHIMOTO T., NUKADA M., YAMAMOTO I., TANAKA M., ASAKAWA Y. (2003). Curtisians M~Q : five novel p-terphenyl derivates from the edible mushroom *Paxillus curtisii*. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 51, 1064-1071.

RAZANAMPARANY J., CREPPY EE., PERREAU-BERTRAND J., BOULANGER Y., DIRHEIMER G. (1986). Purification and characterization of bolaffinine, a toxic protein from *boletus affinis* peck (*boletaceae*). *Biochimie*, 68, 1217-1240.

REIS F., HELENO S., BARROS L., SOUSA M., MARTINS A., SANTOS-BUELGA C., FERREIRA I. (2011). Toward the antioxidant and chemical characterization of mycorrhizal mushrooms from northeast Portugal. *Journal of food science*, 73, 824-830.

RENAUDIN T. (1989). La culture de champignons macroscopiques : 100. *Thèse de Doctorat de Pharmacie. Faculté de Pharmacie de Nantes.*

ROBASZKIEWICZ A., BARTOSZ G., LAWRYNOWICZ M., SOSZYNSKI M. (2010). The role of polyphenols, β -carotene, and lycopene in the antioxidative action of the extracts of dried, edible mushrooms. *Journal of nutrition and metabolism*, 2010, 173274.

RYAN A., DICK, XIANG YU, KENSLER T. (2004). NADPH alkenal/one oxidoreductase activity determines sensitivity of cancer cells to the chemotherapeutic alkylating agent irifolven. *Clinical cancer research*, 10, 1492-1499.

SADZUKA Y., SUGIYAMA T., SONOBE T. (2000). Efficacies of tea components on doxorubicin induced antitumor activity and reversal of multidrug resistance. *Toxicology letters*, 114, 155-162.

SARIKURKCU C., TEPE B., YAMAC M. (2008). Evaluation of the antioxidant activity of four edible mushrooms from the central Anatolia, Eskisehir-Turkey : *Lactarius deterrimus*, *Suillus collinitus*, *Boletus edulis*, *Xerocomus chrysenteron*. *Bioresource technology*, 99, 6651-6656.

SATO T., ICHIDA T., MATSUDA Y, SUGIYAMA M., YONEKURA K., ISHIKAWA T., ASAKURA H. (2000). Interaction between hyaluronan and CD44 in the development of dimethylnitrosamine-induced liver cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 15, 402-411.

SCHILDER R., BLESSING J., SHAHIN M., MILLER D., TEWARI K., MULLER C., WARSHAL D., MCMEEKIN S., ROTMENSCH J. (2010). A phase 2 evaluation of irifolven as second-line treatment of recurrent or persistent intermediately platinum-sensitive ovarian or primary peritoneal cancer : a Gynecologic Oncology Group Trial. *International journal of gynecological cancer*, 20, 1137-1141.

SCHNEIDER P., BOUHIRE D., HOFFMEISTER D. (2008). Characterization of the atromentin biosynthesis genes and enzymes in the homobasidiomycete *Tapinella panuoides*. *Fungal genetics and biology*, 45, 1487-1496.

SINGH S., JAYASURIYA H., DEWEY R., POLISHOOK J., DOMBROWSKI A., ZINK D., GUAN Z., COLLADO J., PLATAS G., PELAEZ F., FELOCK P., HAZUDA D. (2003). Isolation, structure, and HIV-1-integrase inhibitory activity of structurally diverse fungal metabolites. *Journal of industrial microbiology and biotechnology*, 30, 721-731.

SLANC P., DOLJAK B., MLINARIC A., STRUKELJ B. (2004). Screening of wood damaging fungi and macrofungi for inhibitors of pancreatic lipase. *Phytotherapy research*, 18, 758-762.

SOLAK MH., KALMIS E., SAGLAM H., KALYONCU F. (2006). Antimicrobial activity of two wild mushrooms *Clitocybe alexandri* and *Rhizopogon roseolus*. *Phytotherapy research*, 20, 1085-1091.

SPRINGER GF (1997). Immunoreactive T and Tn epitopes in cancer diagnosis, prognosis, and immunotherapy. *Journal of molecular medicine*, 75, 594-602.

STAHLSCHMIDT C. (1877). Über eine in der natur vorkommende organische Säure. *Liebigs ann chem*, 187, 177.

STEGLICH W., FURTNER W., PROX A. (1968). New pulvinic acid derivatives from *Xerocomus chrysenteron* and occurrence of anthraquinone pigments in *boletaceae*. *Z naturforsch B*, 23, 1044-1093.

STUART K., EDER J., PROPER J., KNEISSI M., WAGENKNECHT K., ZIEMBIEC M., WEEMS G. (2002). Phase II trial of iriflufen in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Proc am soc clin oncol*, 21, 2321.

SUGIYAMA T., SADZUKA Y. (1999). Combination of theanine with doxorubicin inhibits hepatic metastasis of M5076 ovarian sarcoma. *Clinical cancer research*, 5, 413-416.

SUGIYAMA T., SADZUKA Y. (2003). Theanine and glutamate transporter inhibitors enhance the antitumor efficacy of chemotherapeutic agents. *Biochimica et biophysica acta*, 1653, 47-59.

SUGIYAMA T., SADZUKA Y., TANAKA K., SONOBE T. (2001). Inhibition of glutamate transporter by theanine enhances the therapeutic efficacy of doxorubicin. *Toxicology letters*, 121, 89-96.

SULLIVAN G., GARRETT R., LENEHAN R. (1971). Occurrence of atromentine and thelephoric acid in cultures of *clitocybe subilludens*. *Journal of pharmaceutical sciences*, 60, 1727-1729.

SULLIVAN G., GUESS W. (1969). Atromentine : a smooth muscle stimulant in *Clitocybe subilludens*. *Lloydia*, 32, 72-75.

TANG J., WANG Y., WANG R., DONG Z., YANG L., ZHENG Y., LIU J. (2008). Synthesis of analogues of flazin, in particular, flazinamide, as promising anti-HIV agents. *Chemistry & biodiversity*, 5, 506.

TOYOTA M., HOSTETTMANN K. (1990). Antifungal diterpenic esters from the mushroom *Boletinus cavipes*. *Phytochemistry*, 29, 1485-1489.

TREVOR C., McMORRIS, MICHAEL J. KELNER, WEN WANG, LEITA A. ESTES, MARK A. MONTOYA, RAYMOND TAETLE (1992). Structure-activity relationships of illudins : analogs with improved therapeutic index. *The journal of organic chemistry*, 57, 6876-6883.

TRIGUEROS V., LOUGARRE A., ALI-AHMED D., RAHBE Y., GUILLOT J., CHAVANT L., FOURNIER D., PAQUEREAU L. (2003). *Xerocomus chrysenteron* lectin : identification of a new pesticidal protein. *Biochimica et biophysica acta*, 1621, 292-298.

TRINGALI C., GERACI C., NICOLOSI G., VERBIST JF., ROUSSAKIS C. (1989). An antitumor principle from *Suillus granulatus*. *Journal of natural products*, 52, 844-849.

TRINGALI C., PIATTELLI M., GERACI C., NICOLOSI G. (1989). Antimicrobial tetraprenylphenols from *Suillus granulatus*. *Journal of natural products*, 52, 941-947.

TSAI S., TSAI H., MAU J. (2007). Antioxidant properties of *Agaricus blazei*, *Agrocybe cylindracea*, and *Boletus edulis*. *Food and science and technology*, 40, 1392-1402.

VAN LAAR E., ROTH S., WEITMAN S., MACDONALD J., WATERS S. (2004). Activity of irofulven against human pancreatic carcinoma cell lines *in vitro* and *in vivo*. *Anticancer research*, 24, 59-66.

VAZ J., FERREIRA I., TAVARES C., ALMEIDA G., MARTINS A., VASCONCELOS H. (2012). *Suillus collinitus* methanolic extract increases p53 expression and causes cell arrest and apoptosis in a breast cancer cell line. *Food chemistry*, 135, 596-602.

VIDOVIC S., MUJIC I., ZEKOVIC Z., LEPOJEVIC Z., TUMBAS V., MUJIC A. (2010). Antioxidant properties of selected *Boletus* mushrooms. *Food biophysics*, 5, 49-58.

WALSER J., HEINSTEIN F. (1973). Mode of action of illudin S. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 3, 357-420.

WANG Y., TANG J., WANG R., YANG L., DONG Z., DU L., SHEN X., LIU J., ZHENG Y. (2007). Flazinamide, a novel β -carboline compound with anti-HIV actions. *Biochemical and biophysical research communications*, 355, 1091-1095.

WANG Y., WILTSHIRE T., SENFT J., REED E., WANG W. (2007). Irofulven induces replication-dependent CHK2 activation related to p53 status. *Biochemical pharmacology*, 73, 469-480.

WINKELMANN M., BROCHARD R., STANGEL W., GRABENSEE B. (1982). Todlich verlaufene immunhamolytische anemie nach genuss des Kahlen kremplings (*Paxillus involutus*). *Deutsche medizin*, 107, 1190-1194.

WINKELMANN M., STANGEL W., SCHEDEL I., GRABENSEE B. (1986). Severe hemolysis caused by antibodies against the mushroom *Paxillus involutus* and its therapy by plasma exchange. *Klinische wochenschrift*, 64, 935-938.

WITKOWSKA A., ZUJIKO M., MIRONCZUK-CHODAKOWSKA I. (2011). Comparative study of wild edible mushrooms as sources of antioxidants. *International journal of medicinal mushrooms*, 13, 335-376.

YEO W., BOYER M., CHUNG H., ONG S., LIM R., ZEE B., MA B., LAM K., MO F., NG E., HO R., CLARKE S., ROH J., BEALE P., RHA S., JEUNG H., SOO R., GOH B., CHAN A. (2007). Irofulven as first line therapy in recurrent or metastatic gastric cancer : a phase II multicenter study by the Cancer Therapeutics Research Group (CTRG). *Cancer chemother pharmacol*, 59, 295-300.

YOKOGOSHI H., KOBAYASHI M., MOCHIZUKI M., TERASHIMA T. (1998). Effect of theanine, r-glutamylethylamide, on brain monoamines and striatal dopamine release in conscious rats. *Neurochemical research*, 23, 667-673.

YOKOZAWA T., DONG E. (1997). Influence of green tea and its three major components upon low-density lipoprotein oxidation. *Experimental and toxicologic pathology*, 49, 329-335.

YUN B., KANG H., KOSHINO H., YU S., YOO I. (2001). Suillusin, a unique benzofuran from the mushroom *Suillus granulatus*. *Journal of natural products*, 64, 1230-1231.

YUN B., LEE I., KIM J., YOO I. (2000). Curtisians A~D, new free radical scavengers from the mushroom *Paxillus curtisii*. *Journal of antibiotics*, 53, 114-136.

YUN B., LEE I., KIM J., YOO I. (2000). Leucomentin-5 and -6, two new leucomentin derivatives from the mushroom *Paxillus panuoides*. *Journal of antibiotics*, 53, 711-713.

ZHENG C., SOHN M., KIM W. (2006). Atromentin and leucomelone, the first inhibitors specific to fable of *Streptococcus pneumoniae*. *The journal of antibiotics*, 59, 808-819.

ZHENG S., LI C., NG T., WANG H. (2007). A lectin with mitogenic activity from the edible wild mushroom *Boletus edulis*. *Process biochemistry*, 42, 1620-1624.

III.2. Sites internet

<http://asheducationbook.hematologylibrary.org/>

<http://boletales.com/>

<http://compbio.dfc.harvard.edu/>

<http://fungi.sakura.ne.jp/>

<http://kinoko-ya.sakura.ne.jp/>

<http://mycorance.free.fr/>

<http://mycoweb.narod.ru/fungi/>

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

<http://troglos.free.fr/>

<http://www.ascofrance.com/>

<http://www.guidechem.com/>

<http://www.lanutrition.fr/>

<http://www.lifesciencesfoundation.org/>

<http://www.mushroomexpert.com/>

<http://www.mushroomhobby.com/>

<http://www.mycodb.fr/>

<http://www.mycofrance.com/>

<http://www.mykoweb.com/>

<http://www.pharmaciengiphar.com/>

<http://www.pharmanatur.com/>

<http://www.rogersmushrooms.com/>

<http://www.sida-info-service.org/>

<http://www.snv.jussieu.fr/>

<http://www.stress-oxydatif.com/>

Nicolas ORION

Titre de la thèse :

Les champignons de l'ordre des bolétales : sources d'innovations thérapeutiques ?

Résumé de la thèse :

Les bolétales représentent une source de métabolites secondaires dont peu sont exploités par la recherche pharmaceutique. Ce travail met plus particulièrement en évidence le potentiel cytotoxique de certaines molécules (Irofulvène, bolésatine, suilline...), qui leurs permettrait de prendre place dans des protocoles de chimiothérapie anticancéreuse.

En virologie, les bolétales semblent efficaces pour lutter contre HSV et surtout VIH. Enfin, on note des propriétés antioxydantes et anti-infectieuses potentiellement intéressantes parmi ces champignons.

Mots-clés :

**BOLETALES, MYCOTHERAPIE, METABOLITES SECONDAIRES,
INNOVATION THERAPEUTIQUE**

JURY

**PRESIDENT : 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. Florent HOUIS, Pharmacien**
