



Université de Strasbourg  
**FACULTE DE PHARMACIE**

**MEMOIRE DE DIPLOME D'ETAT DE  
DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**PLACE DE LA MYCOTHERAPIE DANS LE  
TRAITEMENT DU CANCER : LE *TRAMETES  
VERSICOLOR***

Présenté par

Nicolas BIHR

Soutenu le 24 juin 2024 devant le jury constitué de

Dr. Aurélie Urbain, présidente du jury

Dr. Ludivine Valois, directrice de thèse

Dr. Jean-Marc Gauche

Dr. Alexandra Champert

Approuvé par le Doyen et  
par le Président de l'Université de Strasbourg



<b>DOYEN</b>	Esther KELLENBERGER
<b>DIRECTEUR ADJOINT</b>	Julien GODET
	Béatrice HEURTAULT
	Emilie SICK
<b>DIRECTEUR ADJOINT ÉTUDIANT</b>	Léo FERREIRA-MOURIAUX

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	IEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

### Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

### Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

### Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia	IORDEL	Chimie analytique
Clarisse	MAEHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Iudivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

### Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique

### Assistant hospitalier universitaire

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

# SERMENT DE GALIEN

## JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit  
dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance en  
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,  
ma profession avec conscience et de respecter non  
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles  
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.

# REMERCIEMENTS

---

## **A ma directrice de thèse, Madame la Docteure Ludivine Valois**

Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer cette thèse et de m'avoir accordé votre soutien, vos disponibilités et vos conseils, de la naissance de l'idée du sujet à la finalité de la rédaction de cette thèse. Cela aura été un plaisir de réaliser ce travail à vos côtés et je vous en serai reconnaissant tout au long de mon exercice professionnel.

## **A la présidente du jury, Madame la Docteure Aurélie Urbain**

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury, pour le temps consacré à la lecture de mon manuscrit et de m'avoir apporté vos conseils. Merci pour l'enseignement prodigué lors de ce cursus, merci pour votre bonne humeur et votre présence pour les étudiants de cette faculté.

## **Aux membres du jury, Madame la Docteur Alexandra Champert, et Monsieur le Docteur Jean-Marc Gauche**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et pour le temps consacré à la lecture de mon manuscrit. Merci au Dr. Champert pour l'enseignement prodigué lors de ce cursus et pour son implication au sein de la faculté. Merci au Dr. Gauche pour sa confiance et son accompagnement précieux, aussi bien professionnel que personnel.

## **A ma famille, à Ellyn et mes amis**

Merci à mes parents pour votre soutien, merci pour votre confiance et vos conseils qui m'ont permis d'avancer tout au long de ce cursus.

Merci à Ellyn pour son soutien et ses conseils, mais surtout pour sa présence et sa patience durant mes coups de stress, son calme, son réalisme et sa bienveillance. Merci de toujours trouver les mots justes qui me permettent d'avancer sur tous les pans de ma vie et dans chacun de mes projets.

Merci à mes amis pour leur soutien et leur reconnaissance, et merci de m'avoir permis de m'évader lorsque le besoin se faisait sentir.

# TABLE DES MATIERES

---

TABLE DES MATIERES.....	5
LISTE DES ABREVIATIONS .....	7
TABLE DES FIGURES.....	9
TABLE DES TABLEAUX .....	11
INTRODUCTION.....	12
<b>PARTIE I : LE CANCER.....</b>	<b>14</b>
I.    GENERALITES.....	14
A. <i>Actualités</i> .....	14
B. <i>La cellule cancéreuse</i> .....	15
C. <i>L'oncogenèse</i> .....	15
II.   LES DIFFERENTES ALTERATIONS GENETIQUES A L'ORIGINE DU CANCER.....	16
A. <i>Les mutations somatiques</i> .....	16
B. <i>Les mutations épigénétiques</i> .....	17
C. <i>Bases moléculaires à l'origine du cancer</i> .....	18
1.    Activation d'oncogènes (proto-oncogènes en oncogènes, protéine Ras ...)	18
2.    Désactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (Rb, p53...)	18
3.    Altération de gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité du génome.....	19
4.    Mécanismes d'induction.....	19
III.  TRAITEMENTS.....	20
A. <i>Traitements non médicamenteux</i> .....	20
1.    Chirurgie.....	20
2.    Radiothérapie externe .....	21
3.    Curiethérapie .....	21
4.    Radiologie interventionnelle .....	22
5.    Greffe de moelle osseuse .....	23
B. <i>Traitements médicamenteux</i> .....	23
1.    Chimiothérapie .....	23
2.    Hormonothérapies.....	24
3.    Immunothérapie.....	25

4.	Thérapies ciblées .....	26
IV.	LA MYCOTHERAPIE .....	28
A.	<i>Histoire</i> .....	28
B.	<i>Les 10 Principaux champignons médicinaux aux propriétés anticancéreuses</i> .....	31
<b>PARTIE II : LE <i>TRAMETES VERSICOLOR</i> .....</b>		<b>38</b>
I.	GENERALITES.....	38
A.	<i>Taxonomie</i> .....	38
1.	Classification .....	38
2.	Appellations internationales.....	38
B.	<i>Morphologie</i> .....	39
1.	Caractéristiques macroscopiques.....	39
	.....	39
2.	Caractéristiques microscopiques.....	40
	.....	40
C.	<i>Habitat et distribution géographique</i> .....	41
D.	<i>Comestibilité</i> .....	41
II.	COMPOSITION CHIMIQUE.....	42
A.	<i>Les Polysaccharides</i> .....	42
B.	<i>Phénols et flavonoïdes</i> .....	44
C.	<i>Autres composés</i> .....	46
III.	UTILISATIONS ACTUELLES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DU <i>TRAMETES VERSICOLOR</i> ET DE SES POLYSACCHARIDES.....	47
A.	<i>Les mécanismes d'actions</i> .....	47
1.	Toxicité directe sur les cellules cancéreuses .....	47
2.	Action anticancéreuse due à une immunostimulation .....	49
3.	Autres mécanismes.....	52
4.	Soins de support .....	52
5.	Autres polysaccharides .....	56
6.	Toxicité du <i>Trametes versicolor</i> .....	57
	.....	58
B.	<i>L'utilisation en pratique et essais cliniques</i> .....	59
IV.	VERS UN NOUVEAU MEDICAMENT ANTICANCEREUX EN EUROPE ? EN FRANCE ? .....	63
V.	CONCLUSION .....	68

# LISTE DES ABREVIATIONS

---

3-MDAB : 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene  
5-FU : 5-fluorouracile  
ADN : Acide Désoxyribonucléique  
Ag : antigène  
ARNm : Acide ribonucléique messenger  
Bax : Bcl2-associated X  
CVG : *Coriolus versicolor* glucan  
COX-2 : Cyclooxygenase-2  
CVPs-B : Polyssacharide-B du *Coriolus versicolor*  
DXT : Docetaxel  
EGF : Epithelial growth factor  
EGFR : Epithelial growth factor receptor  
ERK : Extracellular signal-regulated kinase  
ERO : Espèces réactives de l'oxygène  
G-CSF : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de granulocytes/macrophages  
GM-CSF : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes/macrophages  
HPLC-MS : Chromatographique en phase liquide-spectrométrie de masse  
IFN-... : Interferon  
IgM : Immunoglobuline de type M  
IgG : Immunoglobuline de type G  
IL-... : Interleukine  
IRM : Imagerie par résonance magnétique  
J.C : Jésus Christ  
JNK : c-Jun N-terminal Kinase  
MAPK : Mitogene-activated protein kinase  
MHCII : Complexe majeur d'histocompatibilité 2  
MMP : matrix-metalloprotéase  
NF-kB : Nuclear factor kappa B  
NK : Natural killer (cells)  
NO : Oxyde nitrique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PARP : Poly ADP ribose polymérase

PGE2 : Prostaglandine E2

pRB : Protéine du rétinoblastome

PSK : Polysaccharide krestin

PSP : Polysaccharide peptid

ROS : Reactive oxygen species

SOD : Superoxyde dismutase

SFDA : State Food and Drug Administration of China

STAT1 : Signal transducer and activator of transcription 1

TLR : Toll-like receptors

TNF- $\alpha$  : Tumor necrosis factor alpha

VEGF: Vascular endothelial growth factor



# TABLE DES FIGURES

---

Figure 1: Cycle immunitaire d'une tumeur (cours de cancérologie, Soulas-Sprauel Pauline) .....	26
Figure 2 : Peinture de l'abri de Tin Tazarif, en Algérie (Samorini, 1992).....	28
Figure 3 : Le corps momifié d'Ötzi, pris dans la glace [21].....	29
Figure 4 : Champignons poussant en "rond de sorcières" (gerbeaud.com) .....	30
Figure 5 : Page de couverture de l'ouvrage "Systema naturae", Carl Von L. (britannica.com).....	31
Figure 6 : Capture d'écran du moteur de recherche PubMed consulté le 15/04/2024.....	32
Figure 7 : Photo de Trametes Versicolor issue du site Mycobd.fr.....	39
Figure 8 : : Spores (1), Basides (2) et Hyphes (3a, 3b, 3c) de Trametes versicolor observés au microscope optique x400 issu de la Fiche 191, Val Suzon, Société mycologique de la côte d'or.....	40
Figure 9 : Sous-partie caractéristique de la structure du PSP issu de la souche COV-1 du Trametes versicolor [94].....	42
Figure 10 : Structure chimique du PSK issu du site Pubchem.....	43
Figure 11 : Évolution de la concentration en lymphocytes en fonction du temps et de la quantité de PSP administrée [31] .....	50
Figure 12 : Résumé de la réponse immunitaire induite par les polysaccharides du Trametes versicolor [148].....	51
Figure 13 : Poids de la tumeur prostatique chez les souris selon le traitement administré [167] .....	54
Figure 14 : Nombre de globules blancs (WBC) en fonction du traitement administré chez les souris [167] .....	55
Figure 15 : Nombre de lymphocytes CD4+ et CD8+ en fonction du traitement administré chez les souris [167].....	55
Figure 16 : Effet d'une concentration variable de CVPS-B (ug/mL) sur la prolifération de cellules du carcinome de l'œsophage (OD ratio) [120].....	56
Figure 17 : Nombre de cellules d'une lignée cancéreuse de cellules colorectales en fonction du temps et de la dose de musarine administrée [30] .....	57
Figure 18 : Schéma résumé des différents mécanismes d'actions du Trametes versicolor issu de l'étude de S. Habtemariam 2020 [26] .....	58
Figure 19 : Résultat de la méta analyse concernant la survie dans les différents essais cliniques étudiés [174].....	62
Figure 20 : Complément alimentaire à base de Shiitake, maitaké et reishi issu du site Arkopharma....	63

Figure 21 : Complément alimentaire à base d'extrait de Trametes versicolor disponible sur le site pipingrock.com ..... 65

Figure 22 : Versikor 500 mg issu du site Versikor500.com ..... 67

# TABLE DES TABLEAUX

---

Tableau 1 : Type de thérapie ciblée en fonction du dérèglement. Issu du site InfoCancer.....	27
Tableau 2 : Tableau récapitulatif des 10 principaux champignons dont les propriétés anticancéreuses sont reconnues, images issues du site Mycodb.fr .....	33
Tableau 3 : Évaluation du nombre d'études réalisées selon chaque champignon [25] .....	36
Tableau 4 : Quantité de $\beta$ -glucanes en fonction de différentes espèces de champignon [99].....	44
Tableau 5 : Composition du Trametes versicolor en phénols et flavonoïdes [101].....	45
Tableau 6 : Médicaments à base de Trametes versicolor et dérivés approuvés par la SFDA en Chine [172].....	60

# INTRODUCTION

---

A l'origine de 433 136 nouveaux cas en France en 2023 [1] et de 157 400 décès en 2018, le cancer est la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité prématurée [2]. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il serait responsable de 10 millions de décès dans le monde en 2020 soit environ un décès sur 10 [3].

Malgré les avancées significatives réalisées dans les traitements conventionnels et dans la compréhension des mécanismes à l'origine du cancer, il demeure impératif d'explorer de nouvelles stratégies thérapeutiques prometteuses pour compléter et améliorer l'arsenal existant contre cette maladie complexe.

Les champignons, composantes essentielles de la biodiversité, ont été utilisés depuis des millénaires dans la médecine traditionnelle pour leurs propriétés curatives. Cependant, ces dernières décennies ont connu un intérêt grandissant pour l'exploration scientifique des champignons en tant que sources potentielles de composés thérapeutiques, notamment dans la lutte contre le cancer. De plus en plus d'études montrent l'efficacité et le potentiel thérapeutique des champignons concernant le traitement du cancer et d'autres pathologies. Bien que l'intérêt pour cette médecine provienne essentiellement du continent asiatique, il s'étend peu à peu aux pays occidentaux. Cet intérêt ouvre ainsi la porte à de nombreuses avancées et possibilités, dont celle de la création de nouvelles générations de médicaments et notamment d'anticancéreux.

Parmi ces champignons, on trouve le *Trametes versicolor* ou Kawarataké. Anciennement nommé *Coriolus versicolor*, ce champignon fait partie intégrante du quotidien des habitants en Chine, au Japon et en Inde. Ces derniers le consomment régulièrement sous différentes formes pour son intérêt culinaire ou comme arôme [4]. Magnifique champignon aux couleurs variées et affirmées, il est aussi très souvent utilisé comme objet de décoration.

Le *trametes versicolor* est un des champignons aux propriétés médicinales les plus reconnues aujourd'hui. Il renferme différentes molécules bioactives comme la krestine ou polysaccharide krestin (PSK), un puissant immunostimulant agissant notamment sur l'immunité Thelper [4]. En 1994, une étude japonaise prouva l'efficacité du *Trametes versicolor* dans la survie sans récurrence de tumeur digestives [5]. La publication de cette étude a permis au *Trametes versicolor* de connaître un essor

grandissant, l'amenant aujourd'hui à être utilisé en complément des chimiothérapies notamment. [4]

La première partie de cette thèse sera consacrée aux rappels sur le cancer. Après quelques généralités sur ce dernier, les différentes altérations génétiques à l'origine du cancer seront précisées ainsi que les traitements médicamenteux et non médicamenteux existants. Enfin, la place de la mycothérapie dans l'arsenal thérapeutique anticancéreux sera étudiée.

Cette thèse bibliographique vise ensuite à réunir et récapituler les connaissances acquises sur le *Trametes versicolor*, y compris son utilisation actuelle dans le traitement et les soins de soutien du cancer. Elle permettra ensuite une exploration de ses propriétés potentiellement intéressantes, en synthétisant les études sur ces dernières.

# PARTIE I : Le cancer

---

Médicalement, le terme “cancer” regroupe un ensemble très varié de maladies, avec différentes symptomatologies, causes et conséquences. Il existe donc plusieurs cancers. Le point commun se retrouve dans la biologie, où l’on décrit une multiplication anarchique de cellules. Leur prolifération conduit à la formation d’une tumeur, qui, disséminée dans l’organisme, donne naissance à des métastases. La formation de cellules tumorales est complexe et résulte de l’interaction d’un grand nombre de facteurs. Dans cette première partie, après un rappel sur le cancer et ses origines, nous évoquerons les différents traitements qui sont utilisés pour traiter cette pathologie, dont la mycothérapie.

## I. Généralités

### A. Actualités

En 2023, le nombre de nouveaux cas de cancer en France métropolitaine a été estimé à 433 136 :

- 245 610 chez les hommes (57 %) ;
- 187 526 chez les femmes (43 %). [1]

Entre 1990 et 2023, le nombre de nouveaux cas de cancers a doublé, avec une augmentation, toutes localisations confondues, de :

- 98 % des cancers chez l’homme ;
- 104 % chez la femme. [1]

Cette hausse est principalement due aux évolutions démographiques, y compris l’augmentation de la population et le vieillissement, avec une augmentation secondaire des facteurs de risque de cancer. Les dernières estimations (2023) révèlent une situation plutôt positive chez les hommes, avec une diminution de l’incidence ou une stabilité pour les cancers les plus courants, tels que le cancer de la prostate, des poumons et le colorectal. Cependant, en 2023, chez les femmes, deux types de cancer montrent une augmentation inquiétante : le cancer du poumon (+5 % depuis 2022) et le cancer du pancréas (+3,3 %). Le cancer du sein chez les femmes a augmenté de 0,9 %, le cancer colorectal de 0,2 %, tandis que le nombre de cancers du col de l’utérus a diminué de 1,4 %.[1]

## B. La cellule cancéreuse

Le cycle cellulaire délimite la vie d'une cellule. Il permet notamment sa croissance et sa division. Par la suite, les trois scénarios possibles sont la sénescence, l'apoptose ou la différenciation. Le renouvellement cellulaire permet un fonctionnement tissulaire optimal. Ce processus appartient à l'homéostasie tissulaire.

Le processus menant à la formation d'une cellule tumorale se compte en années. Elles développent la capacité d'échapper à ce cycle et les caractéristiques suivantes :

- Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération.
- Insensibilité aux signaux antiprolifératifs.
- Mécanisme d'échappement au système immunitaire
- Potentiel de réplication illimité.
- Promotion de l'inflammation dans la tumeur.
- Capacité d'invasion et de formation de métastases.
- Capacité d'induire l'angiogenèse pour stimuler l'irrigation sanguine de la tumeur.
- Instabilité génomique.
- Résistance à la mort cellulaire
- Dérégulation des métabolismes énergétiques.

Ces cellules cancéreuses seront soit différenciées, c'est à dire qu'elles portent les caractéristiques de leurs tissus d'origine, soient indifférenciées rendant le diagnostic plus difficile et la tumeur plus agressive

## C. L'oncogenèse

L'origine de la formation de cellules cancéreuses provient notamment de mutations génétiques. Les mutations génétiques responsables du cancer peuvent être de deux types : spontanées (somatiques), localisées dans des cellules spécifiques, ou héréditaires, présentes dans toutes les cellules et associées à des risques spécifiques de certains types de cancer.

Les altérations génétiques sont des variations du génome qui peuvent potentiellement affecter toutes les cellules de l'organisme. La grande majorité des cancers résultent de mutations génétiques sur des cellules somatiques (n'importe quelle cellule exceptée les cellules germinales). Ces mutations sont habituellement réparées ou passent inaperçues. Cependant, dans certains cas elles peuvent altérer la fonction d'un gène et perturber le fonctionnement de la cellule. Ces mutations sont limitées à quelques cellules à l'origine, mais sont susceptibles de se propager si elles ne sont pas rapidement détruites. Ces mutations ne sont pas transmissibles à la descendance. Lorsque ces altérations affectent le métabolisme cellulaire, cela peut conduire soit à la disparition de la cellule, soit à une prolifération incontrôlée menant à la formation d'une tumeur.

Dans d'autres cas, ces altérations génétiques peuvent être constitutionnelles, présentes dans toutes les cellules d'un individu, y compris les cellules reproductrices (ovules et spermatozoïdes), et transmissibles à la descendance. Les conséquences d'une altération génétique constitutionnelle dépendent du gène impliqué, du type de mutation et de son emplacement sur le gène. Jusqu'à présent, près d'une centaine de gènes prédisposant au cancer ont été identifiés.

## II. Les différentes altérations génétiques à l'origine du cancer

### A. Les mutations somatiques

Les mutations somatiques sont des altérations physiques de la séquence d'Acides DésoxyriboNucléique (ADN), des régions codantes ou non. Il existe plusieurs types de mutations somatiques :

Tout d'abord, on peut citer les mutations ponctuelles, induites par, d'une part, des causes spontanées comme des erreurs dans l'ADN qui ne sont pas réparées. Ces dernières sont rares, avec un taux de  $1.10^{10}$  bases. D'autre part, elles peuvent aussi être induites par des agents mutagènes extérieurs comme des agents chimiques (alkylants...) ou physiques (Rayon X, ultra-violetts ...).

Parmi les mutations ponctuelles possibles, on peut citer les mutations par substitution, c'est-à-dire le changement d'une base par une autre. Les substitutions peuvent s'effectuer par transition (changement d'une base purique par une base purique ou d'une base pyrimidique par une base pyrimidique) ou par transversion (changement d'une base purique par une base pyrimidique ou



l'inverse). Il arrive ensuite que l'ADN subisse des pertes de bases (délétion), ou un gain de bases (insertion). Ces dernières vont provoquer un décalage dans la lecture de l'ADN.

Les conséquences au niveau de la protéine peuvent être multiples :

- Mutation synonyme (silencieuse) : le codon muté code pour le même acide aminé que le codon sauvage. La protéine est normale et fonctionne normalement.

- Mutation faux sens conservative : le codon se remanie en un acide aminé fonctionnellement équivalent. La fonction peut être normale, cela dépendra alors de la localisation du codon dans la séquence d'ADN.

- Mutation faux sens non conservative : le codon muté code pour un acide aminé différent, ce qui formera une protéine anormale et perte de fonction pour cette dernière.

- Mutation sur le codon stop : si elle est au début de la chaîne (protéine tronquée : perte de fonction), si elle se trouve en fin de séquence (protéine plus longue) la fonction peut être altérée.

- Mutations avec changement dans le cadre de lecture (frameshift), protéine complètement différente. Pas de fonction.

Parmi les mutations somatiques, il est possible que les chromosomes s'échangent du matériel entre eux, c'est ce qu'on appelle des translocations. Un des meilleurs exemples est sans doute celui du chromosome Philadelphie (Bcr-abl). Cette mutation s'explique par la coupure d'un segment du grand bras du chromosome 9 (q34) qui va se fixer sur celui du chromosome 22 (q11), chromosome non homologue. Cet échange conduit à la formation d'une nouvelle protéine qui va conduire à l'apparition de cancers ou encore de leucémies myéloïdes chroniques.

## B. Les mutations épigénétiques

Ces mutations consistent en une modification du programme d'expression des gènes sans affecter la séquence d'ADN. Il en existe deux types :

- Altération du code des histones (comme la méthylation ou l'acétylation) : Les histones jouent

un rôle essentiel dans le super-enroulement de l'ADN, influençant ainsi la compaction de l'ADN et la régulation de la transcription. Les mutations au sein des histones sont responsables de changements et de perturbations dans l'accessibilité aux séquences codantes ou dans les interactions avec la séquence de l'ADN.

- Méthylation de l'ADN : Les méthylations de l'ADN régulent la capacité des facteurs de transcription à se lier à la séquence promotrice des gènes.

### C. Bases moléculaires à l'origine du cancer

L'accumulation de mutations génétiques affecte des gènes clés et entraîne une perturbation de l'homéostasie tissulaire, c'est-à-dire de l'équilibre entre la prolifération, la différenciation et la mort cellulaire. On peut distinguer trois classes d'altérations :

#### 1. Activation d'oncogènes (proto-oncogènes en oncogènes, protéine Ras ...)

Les proto-oncogènes sont des protéines qui participent à de nombreuses voies de signalisation intracellulaire impliquées dans la transmission de signaux de prolifération aux cellules. La protéine Ras est une protéine codée par le proto-oncogène c-ras. Il en existe plusieurs familles.

Les protéines sont activées par des mutations, une amplification (augmentation du nombre de transcrits du gène, provoquant une expression constante) ou une translocation, ce qui les rend hyperactives de manière constitutive.

Ces mutations ont un effet dominant, la modification d'un des deux allèles du gène est suffisante pour que le gène devienne un oncogène : gène codant pour une protéine capable d'induire une tumeur en stimulant la prolifération cellulaire.

#### 2. Désactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (Rb, p53...)

Lorsqu'ils sont fonctionnels, ces gènes inhibent la prolifération cellulaire, limitant ainsi le développement de tumeurs. Ils jouent un rôle essentiel dans les mécanismes de régulation négative de la prolifération cellulaire.

Ces gènes sont inactivés par des délétions ou des mutations récessives qui affectent les deux copies du gène (les deux allèles sont touchés). Cela entraîne une perturbation de la régulation de la prolifération cellulaire, car les signaux de contrôle négatif sont perdus, favorisant ainsi la prolifération cellulaire.

### 3. Altération de gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité du génome

En temps normal, ces gènes contribuent à la réparation des mutations génétiques. Il s'agit généralement de gènes impliqués dans les systèmes de réparation de l'ADN, tels que la réparation des mésappariements (Mismatch Repair) ou des gènes comme BRCA1.

L'inactivation de ces gènes, qui agissent comme des "gardiens de l'intégrité du génome", facilite l'accumulation de mutations génétiques. Cette inactivation peut parfois être d'origine héréditaire, ce qui crée une prédisposition génétique aux cancers familiaux.

### 4. Mécanismes d'induction

Ces mécanismes dépendent de plusieurs facteurs :

- La fréquence à laquelle les cellules se divisent.
- Le taux, la fréquence et la durée de l'exposition à des agents génotoxiques.
- Le type de dommage génétique.
- Les facteurs intrinsèques de résistance ou de sensibilité des cellules.

Certains événements de notre vie, tels que des facteurs environnementaux comme l'exposition aux rayons ultraviolets, la consommation de tabac ou d'alcool, initient des altérations de l'ADN. Cela crée une population de cellules altérées qui accumule des mutations.

Progressivement, ces mutations favorisent leur prolifération, offrant ainsi des avantages sélectifs, et en fin de compte, cela déclenche une réaction en chaîne qui contribue à la croissance continue de la tumeur.

Au vu de ces nombreuses possibilités d'altérations conduisant à l'apparition d'un cancer et des variations individuelles, le traitement du cancer exige un arsenal thérapeutique complet et diversifié.

### III. Traitements

#### A. Traitements non médicamenteux

##### 1. Chirurgie

Il existe plusieurs types de chirurgies dans le cadre d'un cancer : la chirurgie curative, palliative et reconstructrice. La chirurgie curative du cancer s'effectue lorsque la tumeur est localisée, c'est un traitement local du cancer. C'est actuellement le mode de traitement le plus utilisé aujourd'hui puisqu'elle est utilisée dans 80% des cas de cancer.

Ses objectifs sont multiples. D'une part, l'objectif principal sera une exérèse de la tumeur ou de la lésion cancéreuse, du ganglion lymphatique affecté ou des éventuelles métastases. D'autre part, elle peut aussi confirmer et préciser le diagnostic en réalisant un examen anatomopathologique, soulager les symptômes ou limiter des séquelles esthétiques.

Selon la phase atteinte par le cancer, si ce dernier est localisé ou disséminé, et en fonction des caractéristiques de la tumeur (taille, stade, grade, etc.), la chirurgie peut être utilisée en monothérapie ou combinée à d'autres traitements (le plus souvent). Elle peut être associée à la radiothérapie ou encore aux traitements médicamenteux qui agiront de manière systémique.

Les séquelles de la chirurgie sont très variables selon le type de chirurgie considérée, l'état de santé du patient ou encore de la zone de l'intervention. L'intervention peut provoquer des douleurs, des troubles gastro-intestinaux, une infection, mais aussi une lésion d'un nerf ou encore une fistule digestive. De plus, des séquelles esthétiques ne sont pas à exclure. Les séquelles d'une chirurgie nécessitent une prise en charge globale par différents professionnels de santé (kiné, prothésistes, reconstruction etc..).

[6]

## 2. Radiothérapie externe

La radiothérapie externe consiste à créer des dommages sur l'ADN en utilisant des rayonnements ionisants comme le proton (rayons X), le plus utilisé car il rentre très en profondeur et induit un grand nombre de cassures dans un volume restreint, mais aussi des électrons. Cela est généré par un accélérateur de particules. Au-delà d'un certain nombre d'anomalies simultanées, la cellule ne sera plus capable de réparer les lésions avant la prochaine division et entre en apoptose.

Elle est utilisée dans le but de supprimer totalement la tumeur ou de freiner son évolution, mais aussi pour pallier des symptômes tels que la douleur ou la fragilité osseuse. Comme la chirurgie, elle peut être utilisée seule ou associée à un médicament, ou encore à une intervention chirurgicale. De la même manière, certains médicaments aideront à faciliter l'intervention, on appelle cela la radiochimiothérapie concomitante.

Les effets secondaires dépendent du type d'irradiation, du volume, de la localisation ou encore de la dose. Ils sont dus au fait que les rayons ne créent pas seulement des dommages sur les cellules cancéreuses, mais aussi sur les cellules saines. Pour éviter cela et gagner en rapport bénéfice/risque, il faut maximiser l'irradiation sur la zone à traiter, et minimiser l'impact sur les tissus avoisinants. Ces effets secondaires peuvent apparaître directement après la radiothérapie mais aussi plusieurs semaines/mois après l'intervention. Cela justifie un suivi régulier par l'équipe médicale. [7]

## 3. Curiethérapie

La curiethérapie est une technique d'intervention qui, contrairement à la radiothérapie externe, place la source radioactive au contact de la région à traiter. Elle peut être endocavitaire : les sources de radiations sont placées dans une cavité naturelle au contact du tissu à irradier ; ou interstitielle : les sources de radiations sont placées dans le tissu. Plus la matière radioactive est proche du tissu, plus l'effet sur le tissu sera augmenté. L'intérêt de cette technique est de maximiser la radioactivité sur les tissus à traiter, et de limiter les effets sur les tissus environnants sains. [8]

#### 4. Radiologie interventionnelle

La radiologie interventionnelle est une technique de radiologie qui permet de réaliser des actes diagnostiques (biopsies, ponctions) et curatifs. Elle utilise les principes de l'imagerie médicale (imagerie par résonance magnétique (IRM), fluoroscopie, endoscopie) pour se guider lors de l'intervention qui sera moins invasive et moins contraignante qu'une intervention de radiothérapie classique (moins douloureuse, moins de risque d'infection et diminue le temps de convalescence).

Le principe de la radiologie interventionnelle est d'accéder à la tumeur via les voies naturelles (artères, système digestifs, système urinaires...) ou par la peau. La tumeur sera ensuite détruite en utilisant plusieurs techniques.

La première consiste à utiliser le froid, c'est ce qu'on appelle la cryothérapie. Elle consiste à insérer, dans la tumeur, une aiguille refroidie à  $-180^{\circ}\text{C}$ . Cette technique ne s'utilise actuellement que dans le cadre du traitement du cancer du foie, du rein ou du poumon. Dans certains cas, elle peut remplacer la chirurgie.

Deuxièmement, la radiologie interventionnelle peut traiter la zone atteinte grâce à des ultrasons. Technique utilisée seulement pour traiter le cancer de la prostate, elle consiste à détruire la tumeur par la chaleur en émettant des ultrasons de haute intensité.

Enfin, la technique du laser (à l'argon, au  $\text{CO}_2$ ) peut aussi être utilisée pour détruire la tumeur grâce à l'endoscope, mais aussi pour pallier une obstruction qui gênerait l'intervention ou encore de découper des tissus.

La radiologie interventionnelle peut aussi permettre de réduire la douleur des symptômes causés par la maladie (spondyloplastie ou cimentoplastie), mais aussi de placer des prothèses ou encore de réaliser des stomies. [9]

Les risques de cette intervention sont liés notamment à l'utilisation de rayonnements ionisants. Des effets stochastiques (à long terme et dose-dépendants) ou déterministes (immédiats et dose-dépendants) peuvent survenir après l'intervention. Ces effets indésirables vont de la lésion cutanée aux brûlures radiologiques sévères. Ces séquelles nécessiteront une exérèse chirurgicale de la zone et une greffe de lambeau, parfois associée à la thérapie cellulaire par injection de souches mésenchymateuses autologues [10]

## 5. Greffe de moelle osseuse

Dans certains cas de cancers hématopoïétiques, on peut envisager une greffe de moelle osseuse. Étant le lieu de fabrication des cellules hématopoïétiques, elle peut s'utiliser lors de cas de leucémie, lymphomes ou encore myélomes. Elle peut se réaliser de deux façons. On peut réaliser une autogreffe, le greffon proviendrait alors de l'hôte, ou une allogreffe, où le greffon serait prélevé chez une autre personne que l'hôte.

La greffe nécessite un lourd traitement immunosuppresseur qui provoquera de sérieux effets secondaires comme une anémie, une neutropénie, une leucopénie ou encore une aplasie. [11]

Bien que l'arsenal de traitements non médicamenteux contre le cancer soit bien développé et révèle une efficacité élevée selon le cas à traiter, un traitement médicamenteux, notamment par chimiothérapie, reste indispensable la majorité du temps.

### B. Traitements médicamenteux

#### 1. Chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement systémique. Elle permet, grâce à un traitement médicamenteux, d'éliminer les cellules cancéreuses peu importe leur localisation. Ce traitement repose souvent sur une association de plusieurs médicaments, choisie en fonction du cas à traiter. Ces derniers sont soit destructeurs de tumeur, soit ils stoppent la multiplication de celle-ci.

La chimiothérapie peut être utilisée seule, mais le plus souvent elle est associée à la radiothérapie ou à la chirurgie. Elle est le plus souvent administrée en injectable mais peut aussi être prise par voie orale. Il existe plusieurs cas de figure pour qualifier l'utilisation de ces traitements :

- Les traitements néo-adjuvants : administrés avant la chirurgie, ces traitements favorisent la diminution de la taille de la tumeur, et donc son exérèse. Elle permet également de diminuer les risques de récurrences mais aussi de tester l'efficacité du traitement sur la tumeur.

- Traitement peropératoire : ce traitement concerne la radiothérapie, qui lorsqu'elle est utilisée au cours de l'intervention, rend les cellules plus sensibles aux rayons
- Les traitements adjuvants : administrés après la chirurgie, ces traitements permettent d'éliminer les cellules cancéreuses restantes après chirurgie, dans le but d'éviter des récurrences du cancer traité. Ces traitements sont des compléments à la chirurgie.
- Les traitements métastatiques : ils traitent les métastases. [12]

Il existe quatre grandes familles de médicaments :

- Les anti-métabolites : les analogues pyrimidiques (5-FU, capécitabine), les analogues puriques (mercaptopurine, fludarabine), ou encore les analogues de l'acide folique (méthotrexate, pémétréxed) ;
- Les agents alkylants : les moutardes azotées (melphalan), les oxazaphosphorines (ciclophosphamide), triazènes et hydrazines (procarbazine), éthylène imines, nitrosourées, les alkynes alcanes, ou encore les organoplatines ;
- Les modificateurs de l'ADN : inhibiteurs des topo-isomérases I (irinotécan, topotécan), inhibiteurs des topo-isomérases II (antracyclines et anthracènediones), epidophyllotoxines ;
- Les poisons du fuseau : Vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine), dolastines, taxanes (paclitaxel, docétaxel) et les epothilones (ixabépilone)

Les effets indésirables sont multiples et dépendent des traitements et associations de traitements. Le problème étant que ces traitements ne ciblent pas seulement les cellules cancéreuses. Cela entraîne des effets indésirables hématologiques (neutropénie, anémie, thrombocytopénie), dermatologiques, buccaux (mucites et aphtes), des troubles gastro-intestinaux, rénaux, cardiaques, respiratoires ou neurologiques. [13]

## 2. Hormonothérapies

Les hormones modulent plusieurs aspects de la cellule dont sa prolifération ou sa fonction. Cette technique est utilisée le plus souvent pour traiter le cancer du sein (80% des cas), de l'endomètre, de la prostate, du col de l'utérus, ovarien et thyroïdien. Mais elle peut dans d'autres cas intervenir lors de cancers neuroendocriniens, surrénaliens, du pancréas endocrine et parathyroïdiens. Elle ne consiste pas



en une destruction de la tumeur mais vise à réduire sa croissance et sa multiplication.

La première étape d'un traitement hormonal se situe dans l'évaluation de la réponse du tissu cible au traitement. Il est impératif d'identifier et de quantifier la présence de récepteurs hormonaux. Les méthodes d'évaluation peuvent être immunohistochimiques ou biochimiques.

Les hormones jouant un rôle dans les cancers hormonodépendants sont principalement des hormones stéroïdiennes telle que les œstrogènes ou les androgènes. Dans d'autres cas, on retrouve aussi des hormones polypeptidiennes, de l'hormone de croissance, la somatostatine, les hormones thyroïdiennes et hypophysaires.

Il existe différents moyens de lutte contre les cancers hormonodépendants. :

- Ablation d'une glande productrice d'hormones par chirurgie (ovariectomie)
- Suppression de la production d'une hormone grâce à une inactivation enzymatique (inhibiteurs de l'aromatase)
- Blocage de l'effet hormonal sur le récepteur nucléaire (tamoxifène et anti-androgènes)
- Castration chimique par action sur les hormones hypothalamiques (agoniste et antagoniste de la LH-RH, l'hormone de libération de la lutéinostimuline) [14]

### 3. Immunothérapie

L'immunothérapie anti-tumorale consiste en une activation du système immunitaire de manière spécifique sans détériorer les tissus sains et d'instaurer une mémoire immunitaire pour éviter les récurrences et la propagation de métastases.

On distingue 7 étapes concernant le cycle de l'immunité tumorale (voir Figure 1). Plusieurs stratégies sont en cours de développement comme la vaccination, l'immunothérapie cellulaire T ou les anticorps monoclonaux. Ces stratégies agissent sur l'une de ces étapes pour bloquer le cycle immunitaire de la tumeur.

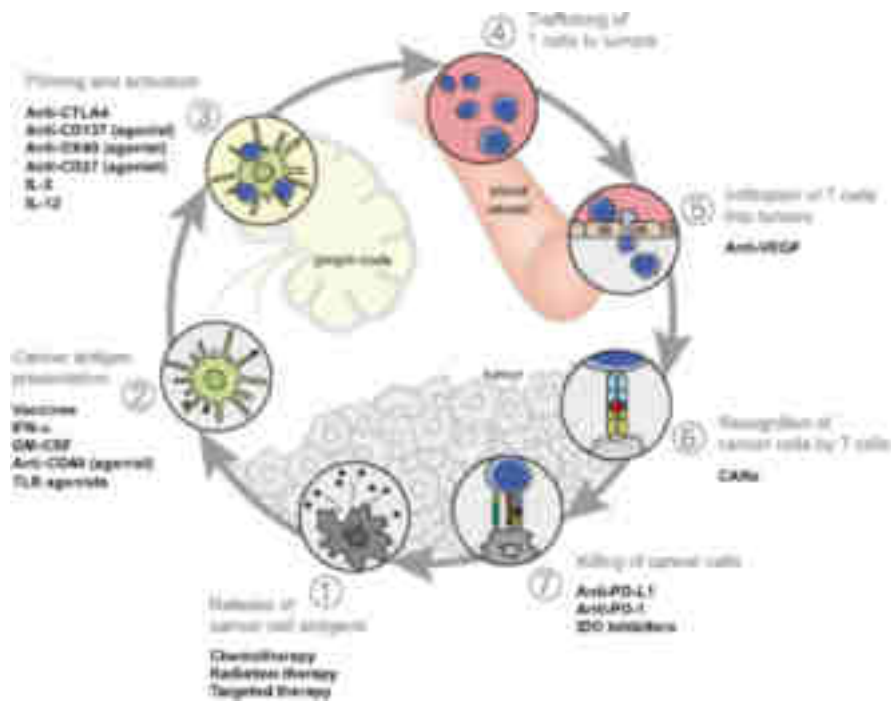


Figure 1: Cycle immunitaire d'une tumeur (cours de cancérologie, Soulas-Sprauel Pauline)

#### 4. Thérapies ciblées

Ce sont des inhibiteurs d'activités enzymatiques qui agissent sur des voies de signalisation. Leur cible peut être la cellule cancéreuse en elle-même grâce au blocage des kinases intracellulaires, le blocage d'antigènes (Ag) de surface (qui permettent aux cellules de se reconnaître entre elles) ou encore l'inhibition de signaux de croissance extracellulaire (epithelial growth factor (EGF)/ epithelial growth factor receptor (EGFR)). Ces stratégies auront pour but de réduire les signaux de prolifération de la cellule. Plusieurs stratégies sont déjà utilisées :

- Blocage du ligand du récepteur membranaire en utilisant un anticorps monoclonal
- Blocage du récepteur membranaire directement, en utilisant un anticorps monoclonal
- Inactivation de récepteurs à activité tyrosine kinase (qui est une enzyme jouant un rôle dans la phosphorylation des protéines)
- Blocage de la cascade de transduction grâce aux inhibiteurs de tyrosine kinase, les inhibiteurs de la protéine Ras, et les molécules agissant sur la voie mTOR

L'environnement de la tumeur peut aussi être ciblé, comme la vascularisation (traitements anti-angiogéniques), ce qui empêchera la cellule de se nourrir et donc la progression tumorale. Différentes thérapies ciblées seront mises en place en fonction du dérèglement responsable de la formation tumorale (voir Tableau 1). [15]

Tableau 1 : Type de thérapie ciblée en fonction du dérèglement. Issu du site InfoCancer

Dérèglements (schéma de Hanahan et al. <i>Cell</i> 144, March 4, 2011)	Thérapie ciblée
Prolifération sans contrôle due à une activation aux facteurs de croissance	Anti-EGFR
Dérèglement du métabolisme énergétique	Inhibiteurs de la glycolyse aérobie
Résistance aux signaux de mort (apoptose)	Pro-apoptiques : BCL2 mimétiques, inhibiteurs bcl2
Instabilité génomique et mutabilité	Inhibiteurs de PARP (PARPi)
Angiogenèse	Inhibiteurs du VEGF
Activateurs de Fiverson et des métastases	Inhibiteurs du HGF/S/MH
Inflammation tumorale	Anti-inflammatoires sélectifs
Immortalisation	Inhibiteurs des télomères
Échappement à la surveillance immunitaire	Anti-CTLA4, anti-PD1, anti-PDL1
Résistance aux signaux antiprolifératifs	Inhibiteur des tyrosines cytochrome-dépendantes (TKI)

Il existe deux types d'anticorps monoclonaux :

- Les anticorps monoclonaux dont les noms se terminent par le suffixe « mab », adalimumab, désonumab, infliximab, rituximab, etc : grosses molécules qui visent une cible extracellulaire, administrés par voie veineuse.
- Les anticorps monoclonaux dont les noms se terminent par le suffixe « nib », bortézomib, osimertinib, vémuraénib : plus petites molécules, qui visent une cible intracellulaire, administrés par voie orale.

Ces médicaments sont en général bien tolérés. Des réactions allergiques peuvent survenir, surtout dans le cas d'une administration d'anticorps non humains. Pour y pallier, des anti-histamines H1 et des corticoïdes sont administrés en préventif. Enfin, chaque type de thérapie ciblée comporte ses propres effets indésirables. [15]

Les thérapies ciblées font parties des dernières découvertes dans le domaine de la lutte contre le cancer. Dans la prochaine partie est présentée une découverte bien plus ancienne, celle de la mycothérapie.

## IV. La mycothérapie

Utilisée depuis des millénaires pour ses propriétés médicinales variées, la mycothérapie, ou l'utilisation des propriétés médicinales des champignons, dispose maintenant de centaines de publications qui confirment son efficacité dans la lutte contre le cancer.

### A. Histoire

L'origine de l'utilisation des propriétés des champignons remonte à la préhistoire. Dans le Sahara, des traces de peintures rupestres de *Psilocybes* auraient été découvertes. Au vu de ses propriétés hallucinogènes, il aurait été utilisé ici à des fins récréatives ou pour des rituels chamaniques. La peinture la plus ancienne se situe en Algérie dans un abri de Tin Tazarift, au Tassili, qui date de 7000 à 9000 av.J-C. [16] (voir Figure 2). D'autres écrits stipulent la présence de champignons pendant cette période. On a retrouvé des peintures de *Psilocybes hispanica* en Espagne [17] ou encore des effigies mayas en pierre au Mexique. [18]



Figure 2 : Peinture de l'abri de Tin Tazarif, en Algérie (Samorini, 1992)

La prochaine étape de l'histoire de la mycothérapie se situe à la période protohistorique, avec la découverte d'Ötzi. En 1991, cet *Homo sapiens* est découvert pris dans la glace dans les Alpes italiennes, au sud du Tyrol (voir Figure 3). Son corps momifié a permis de conclure grâce à des expertises

scientifiques, qu'Ötzi a vécu entre 3350 et 3100 av. J.C.. Plusieurs objets comme des armes ou des vêtements, des bagages ont été retrouvés à côté du corps. [19], [20]



Figure 3 : Le corps momifié d'Ötzi, pris dans la glace [21]

Dans ces bagages, il a été rapporté trois champignons possiblement utilisés pour leurs propriétés médicinales : l'amadouvier (*Fomes fomentarius*), le chaga (*Inonotus obliquus*) et le polypore du bouleau (*Piptoporus betulinus*). De plus, les études scientifiques menées sur Ötzi ont conclu que l'intestin de ce dernier était parasité par *Trichuris trichuria*. Ce parasite infeste son hôte suite à la consommation de viande mal cuite. Le polypore du bouleau présente plusieurs propriétés comme des propriétés antibiotiques, laxatives, immunostimulantes et cicatrisantes, mais aussi antiparasitaires. Ötzi l'utilisait donc probablement pour traiter sa maladie. Le chaga quant à lui possède des propriétés anti-inflammatoires, antiallergiques et anti-oxydantes, et l'amadouvier agit comme cicatrisant et antiseptique. [19], [20]

Les écrits les plus anciens sur la mycothérapie telle qu'on la connaît aujourd'hui ont été rédigés au 3<sup>ème</sup> millénaire av.JC. « *Huainanzi* », l'écrit en question, a été écrits par l'empereur chinois, Shen Nong Ben Cao Jing qui vécut vers 2800 av. J.C.. Plusieurs propriétés, qu'elles proviennent de plantes, minéraux et animaux, y ont été décrites, dont des champignons médicinaux comme le Reishi, shiitaké, hydne hérisson, champignon chenille et Kawaratake. Ils étaient surtout utilisés comme « aliments de longue vie » ou dans la vigueur sexuelle. [22]

En occident, les premières traces d'utilisation des champignons datent de la Grèce antique (900-400 av.J.C.). Dans la mythologie, Persée, fils de Zeus, s'arrêta au bord d'un ruisseau après une longue

journee de marche. Il vu un champignon au bord de ce ruisseau, dont il utilisa le chapeau comme coupelle pour boire de l'eau. Il appela l'endroit de sa trouvaille « Mycènes », un endroit propice à la vie. Depuis, chez les Grecques, le champignon symbolisa alors la divinite, la magie et l'immortalite. Certaines populations voient en le champignon un grand pouvoir, car ce dernier peut nourrir, soigner, permettre d'allumer un feu mais aussi empoisonner [23]. Cependant, ces ouvrages occidentaux sont bien moins nombreux que ceux publies en Asie.

Pendant le Moyen-Âge, et selon la mythologie (celtique, nordique, grecque, etc), les champignons seraient lies aux elfes, gnomes, fees etc. Ils nommerent alors certaines espèces comme "cercles de fees" ou « rond de sorcières », qualifications que l'on utilise encore aujourd'hui (voir Figure 4). En Angleterre, on leur donne des noms comme bolet de Satan, trompette des morts, agaric meurtrier, œuf du diable...

Les champignons perdent donc leur galon aupres de la population, amenant à une baisse de la consommation de ces derniers et une perte de savoir. Certains restent utilises : l'hypholome en touffe (*Hypholoma fasciculare*) comme emetisant, les lactaires pour les pathologies renales et la gonorrhée, ou encore le lycoperdon comme cicatrisant. [17]



Figure 4 : Champignons poussant en "rond de sorcières"  
(gerbeaud.com)

L'intérêt pour la mycothérapie est de retour vers la fin du XVI<sup>e</sup> siècle. Charles de L'Ecluse (1526-1609) dit Culius, publie en 1601 « *Rariorum plantarum historia : Fungorum in Pannoniis observatorum brevia historia* » avec 100 espèces décrites. Ses travaux sont approfondis par le flamand Franciscus Van Sterbeek (1630 – 1693) qui publie le premier guide sur les champignons « *Theatrum Fungorum Of Het Tooneel Der Campernoelien* ». [23]

Ensuite, c'est le bien connu Carl Von Linné (1707 – 1778) qui met en place la dénomination binomiale des champignons dans son ouvrage « *Systema naturae* » (voir Figure 5). Cela apparaît comme une grande avancée car à partir de ce moment-là, on peut retrouver chaque champignon, peu importe le pays dans lequel on vit ou la langue maternelle. Grâce à cette classification, s'en suivirent de nombreux ouvrages mycologiques. [23]

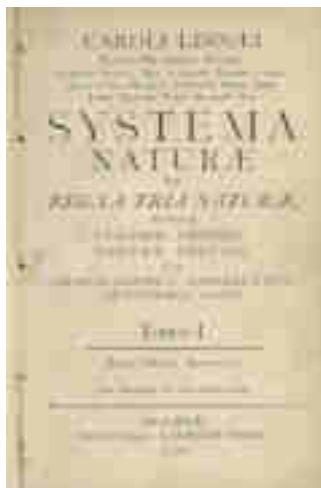


Figure 5 : Page de couverture de l'ouvrage "*Systema naturae*", Carl Von L.  
(britannica.com)

Plusieurs découvertes et inventions contribuèrent à l'essor de la thérapie grâce aux champignons. L'une d'elle n'est autre que la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928. Il obtiendra pour cela le prix Nobel de médecine en 1945 [24]. Comme découverte importante on peut citer aussi : les dérivés de l'ergot de seigle, les statines, mais aussi la ciclosporine découverte par les laboratoires Sandoz grâce au *Tolypocladium infatum*. Son utilisation en tant qu'immunosuppresseur permet aujourd'hui de lutter contre le rejet de greffe.

## B. Les 10 Principaux champignons médicinaux aux propriétés anticancéreuses

Selon la littérature, il existerait (en 2022) désormais environ 270 espèces de champignons qui auraient des propriétés bénéfiques pour la santé humaine [25]. Lorsque l'on observe (voir Figure 6) le nombre de publications sur les propriétés anticancéreuses des champignons en fonction des années, on voit bien que ce nombre croît de manière exponentielle, avec une augmentation significative à partir des années 1990 (avec un pic à 120 en 2022). Cela nous prouve l'intérêt grandissant de la communauté scientifique pour les propriétés anticancéreuses des champignons. L'augmentation d'année en année du nombre de publications s'explique par le besoin de trouver de nouvelles thérapies anticancéreuses et par les découvertes de plus en plus nombreuses des opportunités que nous offrent les champignons.

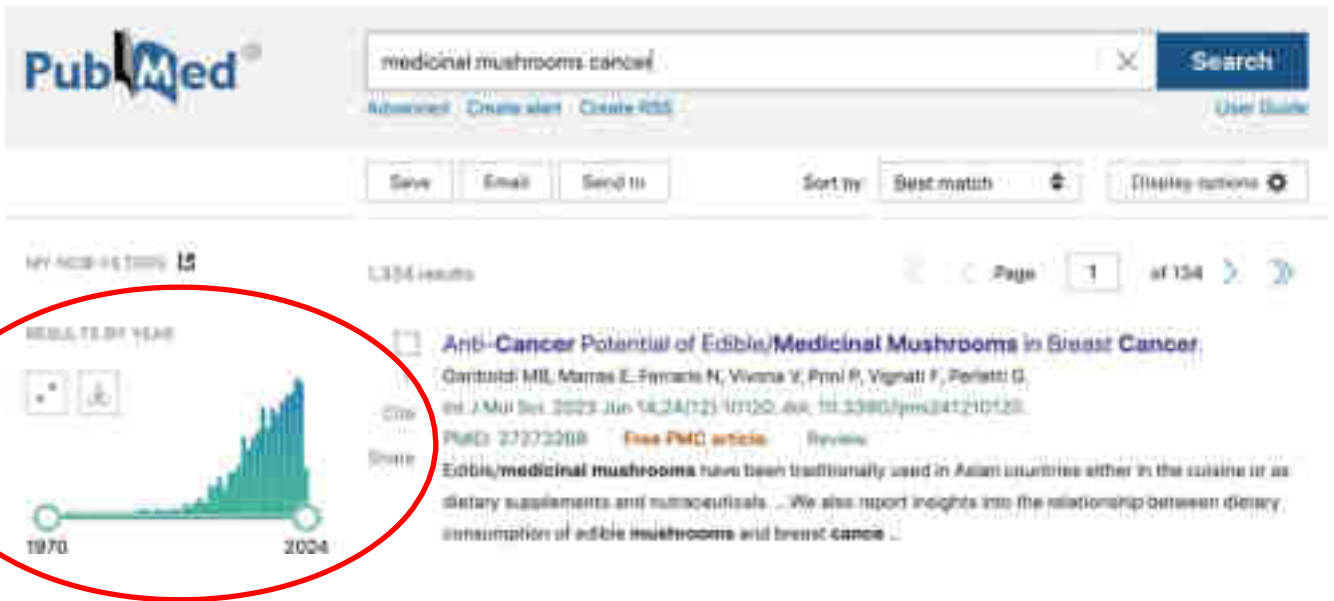










Figure 6 : Capture d'écran du moteur de recherche PubMed consulté le 15/04/2024



Cependant, ces propriétés sont étudiées en majorité chez un petit nombre d'espèces. C'est pourquoi j'ai choisi de réunir dans ce tableau (voir Tableau 2) les 10 espèces qui sont les plus présentes au sein de la littérature, dont le nombre d'essais (*in vivo/in vitro*/préclinique/clinique) est le plus conséquent, et dont le potentiel anticancéreux est avéré. On y trouve leurs noms binomiaux (noms scientifiques), leurs noms communs français, mais aussi leurs noms japonais, car ce sont les noms traditionnellement utilisés. Les publications, les sites internet, spécialités pharmaceutiques et compléments alimentaires, utilisent généralement le nom japonais. On y trouvera ensuite une photographie du champignon, puis les différentes activités anticancéreuses décrites, les composés responsables de ces activités ainsi que différentes études dans lesquelles ces effets ont été décrits, choisies en fonction du nombre de citations ainsi que leurs pertinences.



Tableau 2 : Tableau récapitulatif des 10 principaux champignons dont les propriétés anticancéreuses sont reconnues, images issues du site Mycobd.fr

Nom binomial et nom commun français	Nom japonais	Aperçu	Activité anticancéreuse	Molécules actives et études liées
<i>Trametes versicolor</i> <b>Tramète versicolor</b>	Karawataké		Anti-tumoral Cytotoxique Anti vascular endothelial growth factor (VEGF) Immunostimulant Anti oxydant	Krestine (PSK) Polysaccharide peptide (PSP) [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [5] 04/06/2024 13:22:00
<i>Ganoderma lucidum</i> <b>Ganoderme luisant</b>	Reishi		Anti-tumoral Cytotoxique Anti VEGF Immunostimulant Anti oxydant	Acide ganodériques Glucanes [40], [41], [42], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50]
<i>Grifola frondosa</i> <b>Polypore en touffe</b>	Maitaké		Anti-tumoral Cytotoxique Anti inflammatoire Immunostimulant	Fraction D Grifolan Glucanes [51], [52], [53], [54], [55], [56] 04/06/2024 13:22:00

<i>Agaricus blazei</i> <b>Champignon soleil</b>	Himematsutake		Anti-tumoral Cytotoxique Anti VEGF Anti inflammatoire Antimutagène Immunomodulateur	Blazéine Beta-glucanes Phénols Polysaccharides [57], [51], [58], [59], [60], [61]04/06/2024 13:22:00
<i>Pleurotus</i> <i>Ostreatus</i> <b>Pleurote en huître</b>	Hiratake		Anti-tumoral Immunomodulateur	Beta-glucanes [62], [63], [64], [64], [65], [66]
<i>Lentinula edodes</i> <b>Lentin du chêne</b>	Shiitake		Anti-tumoral Cytotoxique	Beta-glucanes Latcripine-7A [58], [62], [67], [68], [69], [70] 04/06/2024 13:22:00
<i>Hericium</i> <i>erinaceus</i> <b>Hydne hérisson</b>	Yamabushitake		Anti-tumoral Anti-inflammatoire Anti-oxydant Immunostimulant	Erinacine A Beta-glycanes [51], [71], [72], [73], [74]04/06/2024 13:22:00
<i>Antrodia</i> <i>cinnamomea</i> = <i>Taiwanofungus</i> <i>camphoratus</i> <b>Champignon camphré</b>	Pas de nom		Anti-tumoral Anti-inflammatoire Anti-oxydant Cytotoxique	Polysaccharides Terpénoïdes [62], [75], [76], [77], [78]

<i>Agaricus bisporus</i> <b>Champignon de Paris</b>	Pas de nom		Anti-inflammatoire Anti-oxydant Cytotoxique Anti-tumoral Immunomodulateur	Beta-glucanes Ergosterol Ergohioneine Vitamine D Flavonoïdes Polysaccharides Lectines [58], [62], [79], [80], [81], [82], [83]04/06/2024 13:22:00
<i>(Ophio)Cordyceps sinensis</i> <b>Champignon chenille</b>	Tochukaso		Anti-tumoral Stimulant immunitaire Immunomodulateur Immunosuppresseur	Beta-glucanes Myriocine Cordycepine [62], [84], [85], [86], [87], [58], [88], [89]04/06/2024 13:22:00

Parmi ces espèces, certaines d'entre elles sont majoritairement utilisées dans les études cliniques, il s'agit du *Lentinula edodes* (22,2% des études cliniques), du *Trametes versicolor* (13,9%), du *Ganoderma lucidum* (13,9%), suivi de l'*Agaricus bisporus* (11,1%) et du *Grifola frondosa* (11,1%), et enfin de l'*Agaricus blazei* (8,33%). Le reste des espèces sont bien moins utilisées pour la réalisation d'études cliniques (qui se font presque exclusivement sur l'homme). On compte 11 espèces qui ont été utilisées dans des essais cliniques d'après la revue de Panda et al. de 2022 [25].

Par rapport aux différents cancers concernés par les essais cliniques, les principaux concernés sont le cancer du sein (18,6% des essais cliniques), le cancer colorectal (14%) et celui de la prostate (11,6%). Les autres cancers concernés par les essais cliniques sont le cancer du foie, du poumon, des ovaires, du col de l'utérus, du sang et de l'estomac, pour un total de 36 essais cliniques réalisés. [25]

Cet extrait d'un tableau issu de la revue de Panda et al. parue en 2022 dans *Pharmaceuticals* (ci-dessous, voir Tableau 3) nous indique, selon le champignon, le nombre d'études réalisées (*in vitro*, *in vivo*, *in silico* et cliniques) et le nombre d'études réalisées sur les composants actifs. On observe également, dans la dernière colonne, le nombre d'études qui concluent par une recommandation du champignon. Le score se traduit de cette manière [25] :

- \*\*\* = excellent, > 5 études
- \*\* = bon, entre 3 et 5 études
- \* = faible, 1 à 2 études

Tableau 3 : Évaluation du nombre d'études réalisées selon chaque champignon [25]

Name of the Mushroom	Type of Cancer	Type of Studies (References)					Overall Strength of Recommendation
		In Vitro	In Vivo	In Silico	Clinical Study	Active Constituents	
<i>Agaricus bisporus</i>	Breast, colon, prostate cancer	***	**	***	**	**	**
<i>Agaricus blazei</i>	Several types of cancer: myeloma, leukemia, chronic hepatitis C infection, breast, cervical, ovarian, lung, pancreatic, and endometrial	***	***	***	***	***	***
<i>Agaricus cyathigerus</i>	Colorectal and breast cancer	***	**	---	***	*	**
<i>Amanita ruber</i>	Breast cancer	***	*	---	---	**	*
<i>Amanita zotteriana</i>	Breast and lung cancer	***	***	---	*	**	**
<i>Amanita muscaria</i>	Miscellaneous tumor	**	*	---	---	*	*
<i>Amanita verna</i>	Breast, colon, and ovarian cancer	***	**	---	---	*	*
<i>Aerolium auricula-pileae</i>	Hepatitis	*	*	---	*	*	*
<i>Cyrenia imbricat</i>	Colon cancer, miscellaneous tumors	***	*	---	---	---	*
<i>Cordyceps sinensis</i>	Lung and testicular cancer	***	*	---	*	**	**
<i>Cordyceps ziroensis</i>	Breast, gastric, and liver cancer	***	***	***	***	**	***
<i>Cortinarius rufidiscus</i>	Several types	*	*	---	---	---	---
<i>Flemmingia strobilipes</i>	Lung cancer and miscellaneous tumor	**	*	*	---	***	*
<i>Psilocybe atrata</i>	Breast and prostate cancer	*	---	---	---	---	---
<i>Ganoderma lucidum</i>	Breast, lung, colorectal, and Nasopharyngeal cancer	***	***	***	***	***	***
<i>Gyphis javanica</i>	Blood, breast, and lung cancer	***	**	*	***	***	***
<i>Boletus edulis</i>	Breast cancer	***	**	*	---	***	**
<i>Lentinus edulis</i>	Breast, lung, colorectal, gastric, and liver cancer	***	**	**	***	***	***

Si l'on observe les champignons les plus utilisés et recommandés dans cet extrait de tableau (voir Tableau 3), quelques champignons se distinguent, comme l'*Agaricus bisporus*, *Agaricus blazei*, le *Coriolus versicolor* (= *Trametes versicolor*), *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa* ou encore *Lentinus edodes*. Au-delà de renforcer leur place dans le tableau des 10 principaux champignons aux propriétés anticancéreuses (Tableau 2), cela nous confirme l'attrait grandissant des chercheurs pour ces différents champignons et leurs propriétés anticancéreuses.

Afin d'approfondir ces propriétés, un champignon en particulier a été retenu pour être étudié plus en détail dans ce manuscrit. Il s'agit du *Trametes versicolor*. Ce dernier a été choisi en tenant compte du caractère avéré de ses propriétés anticancéreuses, ainsi que du nombre croissant d'études témoignant de l'intérêt croissant pour ce champignon (voir Tableau 3). Cet intérêt lui permet aujourd'hui de connaître un grand succès en Asie, si grand que ses composés actifs et dérivés sont d'ores et déjà utilisés comme anticancéreux annexes à la chimiothérapie au Japon et en Chine, sans pour autant être commercialisés, comme le sont d'autres espèces proches de champignons (par exemple le Shiitake ou le *Cordyceps*), en Europe.

# PARTIE II : Le *Trametes Versicolor*

---

Dans cette partie le *Trametes versicolor* sera étudié en détail ainsi que ses composés bioactifs, leurs actions anticancéreuses et l'utilisation concrète du champignon et ses dérivés. Elle permettra, notamment grâce à des analyses d'essais cliniques, précliniques, *in vivo* et *in vitro*, d'apporter les preuves nécessaires pour montrer l'efficacité anticancéreuse du *Trametes versicolor* et de ses composés.

## I. Généralités

### A. Taxonomie

#### 1. Classification

<b>Règne :</b>	<i>Fungi</i>
<b>Division :</b>	<i>Basidiomycota</i>
<b>Sous division :</b>	<i>Agaricomycotina</i>
<b>Classe :</b>	<i>Agaricomycetes</i>
<b>Ordre :</b>	<i>Polyporales</i>
<b>Famille :</b>	<i>Polyporaceae</i>
<b>Genre :</b>	<i>Trametes</i>
<b>Espèce :</b>	<i>Trametes versicolor</i>

#### 2. Appellations internationales

<b>Nom binomial :</b>	<i>Trametes versicolor</i>
<b>Nom français :</b>	Tramète versicolore
<b>Nom japonais :</b>	Karawataké
<b>Nom chinois :</b>	Yunzhi
<b>Nom anglais :</b>	Turkey tail mushroom

**Synonymes (nom binomial) :**

*Polyporus versicolor*, *Coriolus versicolor*, *Agaricus versicolor*

**Synonymes (nom français) :**

Polypore versicolore, champignon queue de dinde, polypore de couleur variable

## B. Morphologie

### 1. Caractéristiques macroscopiques

**Chapeau :** Le chapeau du *Trametes versicolor* (voir Figure 7) se forme en petits éventails semi-circulaires, de 1 à 7cm de large et d'environ 1 cm d'épaisseur. Ces derniers sont minces, plissés et flexibles, avec une face supérieure légèrement veloutée (recouverte de poils) et zonée (zones concentriques nombreuses, tranchants sur le fond notamment par leurs teintes). Le chapeau du *Trametes versicolor* se distingue par sa variabilité de couleurs (d'où son nom) qui peuvent être : bleu, rouge, vert, orange, gris, noir, brun ou blanc crème. [90]



Figure 7 : Photo de *Trametes Versicolor* issue du site [Mycodb.fr](http://Mycodb.fr)

**Pores/dessous :** Les pores du champignon sont fins et réguliers (4 à 5 par mm), arrondies à anguleux. La surface est blanche à blanc crème au début puis jaunâtre voir brunâtre avec l'âge [90] .

**Chair :** La chair de ce champignon est fugace, coriace et douce, odeur acidulée, de bois. Comestibilité sans intérêt.

**Sporée :** Blanche.

## 2. Caractéristiques microscopiques

Les spores du *Trametes versicolor* (voir Figure 8) sont cylindriques (6-7 x 1,5-2,5 µm), lisses et peu amyloïdes (peu de coloration lors du contact avec des réactifs à base d'iode).

Les basides du champignon (voir Figure 8) sont clavées, tétrasporiques et bouclées à la base (15-20 x 5-6 µm).

Le *Trametes versicolor* et son système hyphal se compose de 3 types d'hyphes, on le dit trimitique (voir Figure 8) :

- Hyphes génératrices à parois minces, bouclées et cloisonnées (a)
- Hyphes squelettiques à paroi épaisse (b)
- Hyphes conjonctives (connectives) fortement ramifiées et tortueuse, à parois épaisses (c) [91]

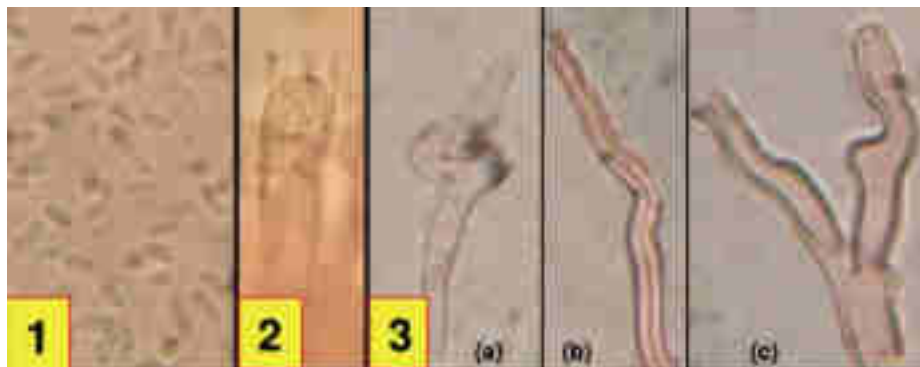


Figure 8 : : Spores (1), Basides (2) et Hyphes (3a, 3b, 3c) de *Trametes versicolor* observés au microscope optique x400 issu de la Fiche 191, Val Suzon, Société mycologique de la côte d'or



## C. Habitat et distribution géographique

Le *Trametes versicolor* est un champignon saprophyte qui pousse en grappe qui se chevauchent sur bois mort, troncs, souches de feuillus ou de conifères, vieilles poutres ou vieux poteaux. On le trouve en général en groupes plus ou moins importants, avec une préférence pour le bois de hêtre ou encore de bouleau. Il dégrade la lignine du bois mort, on le dit lignicole.

C'est un champignon annuel qui apprécie les périodes d'été chaudes et humides, mais qui persiste tout de même durant l'hiver. Il pousse toute l'année, avec une préférence pour une période qui s'étend de juillet à octobre. [91], [92], [93]

On trouve le *Trametes versicolor* partout dans le monde. Ce dernier est très commun, c'est l'un des champignons sur bois les plus communs en Europe est en Amérique du Nord. Sa capacité d'adaptation lui permet de pousser dans tous types de forêt, qu'elles soient tropicales, subtropicales ou tempérées. [91]

## D. Comestibilité

Bien qu'il ne soit que rarement consommé en Europe, notamment du fait de sa chair très coriace peu adaptée à nos habitudes de consommations, ce champignon reste consommable mais sans intérêt gustatif. Ce dernier peut se consommer de différentes manières.

En Asie, il est souvent incorporé dans des tisanes, adopté comme rituel de longévité et d'équilibre du Qi par de nombreux asiatiques, donnant énergie et vitalité.

Il peut également se consommer en poudre à incorporer aux aliments et boissons, notamment pour accompagner les boissons énergisantes, protéinées des sportifs en tant que superaliment contenant des protéines, acides aminés, fibres, vitamines et minéraux, tout cela en étant pauvre en calories.

Enfin, dans de nombreux pays, il peut être consommé sous forme de gélules dans des compléments alimentaires aux propriétés multiples, couramment présents en Asie, aux Etats-Unis, mais aussi en Europe dans quelques pays comme en Allemagne ou en Espagne.

## II. Composition chimique

Le *Trametes versicolor* contient plusieurs groupes de composés responsables de ses propriétés multithérapeutiques. Plusieurs études ont étudié son profil biochimique et identifié des polysaccharides et des polysaccharides liés aux protéines, composés largement majoritaires et les plus employés dans la médecine. D'autre part, les différentes identifications rapportent la présence en bien moindre quantité de composés phénoliques et flavonoïdes, ainsi que de terpènes.

### A. Les Polysaccharides

Le *Trametes versicolor* est composée de protéines, glucides, acides aminés, minéraux et vitamines. Comme cités plus haut dans le tableau des principaux champignons (Tableau 2), les principaux composés bioactifs du champignon sont les polysaccharides. Les composants bioactifs les plus étudiés dans la littérature sont le polysaccharide krestin (PSK) au Japon, issu de la souche CM-101 et le polysaccharide peptide (PSP) en Chine, provenant de la souche COV-1. Dans ces deux pays, ils sont respectivement utilisés comme adjuvants des traitements anticancéreux et approuvés comme médicaments [26].

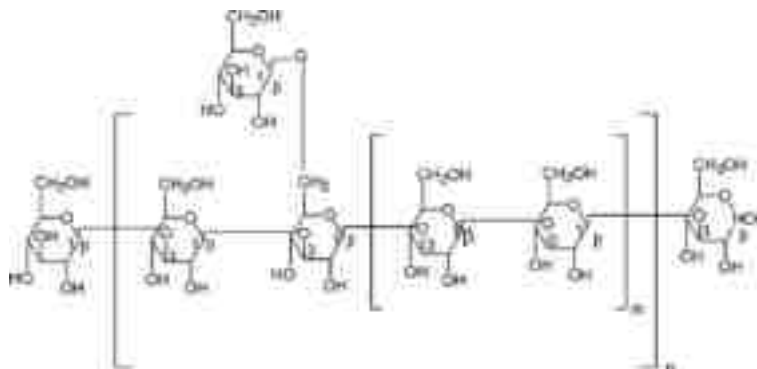


Figure 9 : Sous-partie caractéristique de la structure du PSP issu de la souche COV-1 du *Trametes versicolor* [94]

Ces molécules proviennent de la liaison covalente entre des sucres (par liaisons O ou N-glycosidiques) et des protéines. D'après la littérature, ce serait le D-glucose serait principalement à l'origine du PSP (voir Figure 9) et de la PSK (Figure 10), bien que d'autres sucres y soient aussi présents (glucose, fructose, galactose, mannose et xylose). Ces molécules bioactives sont donc des protéoglycans, ils sont tous les deux solubles dans l'eau. [26]. Le poids moléculaire de celles-ci varie

en fonction des souches et des conditions de culture. Pour le PSP obtenu par bouillon de fermentation du mycélium, le poids moléculaire serait de 36 kDa dans le mycélium, de 45 kDa dans le bouillon de fermentation, et de 75 kDa dans la fructification du sporophore [94]. Son poids peut atteindre jusqu'à 500kDa [30].

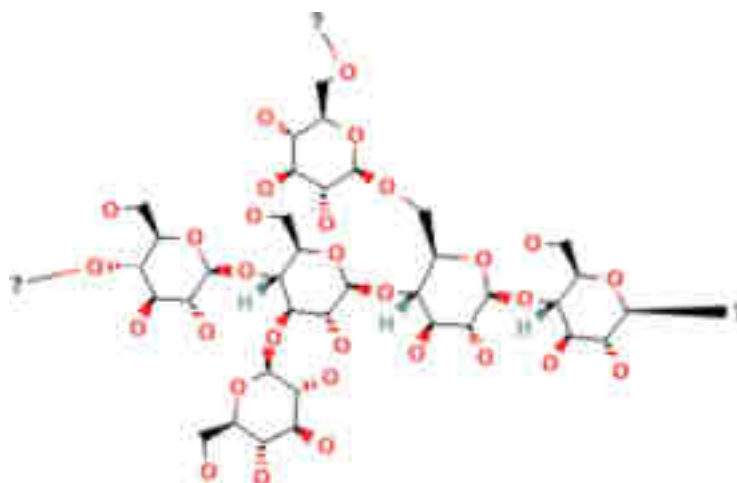


Figure 10 : Structure chimique du PSK issu du site Pubchem

Selon la littérature, il existerait plus de 100 souches de *Trametes versicolor*. Cette variabilité est due aux différentes conditions de culture du mycélium, notamment *in vitro*, à la variabilité génétique importante de l'espèce et à la variabilité environnementale selon la provenance du champignon. Par conséquent, la composition des polysaccharides du *Trametes versicolor* subit des variations importantes, notamment par leurs compositions en sucres [26]. Quelques études ont été menées pour réussir à identifier la structure et la composition de ces polysaccharides, notamment du PSP [95], mais ces composés restent compliqués à identifier et caractériser. Selon cette étude [96], la distinction entre le PSK et le PSP serait due à cette variation de leur composition en sucres. Le fructose présent dans la PSK est remplacé par du rhamnose et de l'arabinose dans le PSP.

De plus, il existerait d'autres polysaccharides présents dans le *Trametes versicolor*, moins étudiés mais tout de même intéressants dans le traitement anticancéreux. Pour citer des exemples, on trouve une étude datant de 2001 dans laquelle un polysaccharide a été identifié [98], appelé le « beta-1-3 polysaccharide » ou encore cette étude datant de 2017 dans laquelle des scientifiques ont réussi à purifier et caractériser un polysaccharide nommé « *Coriolus versicolor* glucan (CVG) » [97].

Récemment, un polysaccharide prometteur nommé la « musarine » a été découvert. L'équipe scientifique de Ying Ying He et al. a identifié ce nouveau polysaccharopeptide en 2021. D'un poids de 12 kDa, ce dernier a été découvert dans le cadre d'une étude sur les bénéfices du *Trametes versicolor* dans le traitement du cancer colorectal [30].

Si l'on compare la quantité de  $\beta$ -glucanes (constituant des polysaccharides) contenus dans le *Trametes versicolor* aux autres champignons médicinaux, on observe une teneur nettement supérieure dans le *Trametes*. Sur la Figure 14, on voit que ce dernier contient environ 61 g de glucanes pour 100 g d'extrait sec de champignon (voir Tableau 4). Cela est considérablement plus élevé par rapport aux autres champignons évalués dans cette étude [99]. Il est à noter que tous les champignons de ce tableau sont disponibles sur le marché européen en tant que complément alimentaire, à l'exception du *Trametes versicolor*.

Tableau 4 : Quantité de  $\beta$ -glucanes en fonction de différentes espèces de champignon [99]

Common Name	Latin Name	Content of $\beta$ -Glucans (g/100g d.h.)
Biochi	<i>Ganoderma lucidum</i> (Carlfr.) P. Karst.	6.3-23.6
Lion's Mane	<i>Hericium erinaceus</i> (Bull.) Pers.	31.3
Chaga	<i>Inonotus obliquus</i> (Ach. ex Pers.) Pelt.	8.3
Shiitake	<i>Lentinula edodes</i> (Berk.) Pegler	20.0/25.3
Turkey tail	<i>Trametes versicolor</i> (L.) Lloyd	61/70
Cordyceps	<i>Cordyceps sinensis</i> (Berk.) G.H. Sung, J.M. Sung, H.W. Jun, and S. Qian <i>Sordaria procerus</i> Cordoba <i>sinensis</i>	3.78

## B. Phénols et flavonoïdes

Bien que leur importance dans les propriétés médicinales du champignon soit cruciale, la composition du *Trametes versicolor* ne s'arrête pas aux polysaccharides. Ce dernier contient des phénols et flavonoïdes, molécules donnant au champignon sa grande activité anti-oxydante [100]. Une étude s'est penchée sur la présence de ses composés dans le *Trametes versicolor* [101]. D'après cette étude, on retrouverait 28 composés différents faisant partie de ces deux classes, avec 11 acides phénoliques, 7 flavonols, 6 flavones, 2 coumarines, un isoflavonoïde et un biflavonoïde (voir Tableau 5). L'indentification de ces composés a été réalisée par une analyse chromatographique en phase liquide - spectrométrie de masse (HPLC-MS) en comparant les temps de rétention, les données spectrales (leurs

molécules protonées [M+H]<sup>+</sup>) et les données de la littérature. La nature du solvant d'extraction est également indiquée dans cette étude, avec m pour extraction au méthanol, a pour extraction à l'acétone et w pour extrait aqueux.

Tableau 5 : Composition du *Trametes versicolor* en phénols et flavonoïdes [101]

No	Compound class	M/[M+H] <sup>+</sup>	Tentative identification	Extract type	Reference
1	Phenolic acids	192	Quinic acid	m	(Janjusevic et al., 2017)
2		164	Citric acid	a	(Janjusevic et al., 2017)
3		134	Malic acid	m	(Yildirim et al., 2017)
4		522	Dimer of caffeic acid hexoide	m	(Yildirim et al., 2017)
5		138	<i>p</i> -Hydroxybenzoic acid	w	(Janjusevic et al., 2017)
6		166	Vanilic acid	w	(Janjusevic et al., 2017)
7		198	Arabic acid	w	(Janjusevic et al., 2017)
8		170	Caffeic acid	w	(Janjusevic et al., 2017)
9		180	Caffoyl acid	m	(Janjusevic et al., 2017)
10		164	<i>p</i> -Coumaric	w	(Janjusevic et al., 2017)
11		196	Ferulic acid	a	(Janjusevic et al., 2017)
12	Flavonols	480	Quercetin- <i>g</i> -glucuronide	a, w	(Flaminio, 2013)
13		416	Kaempferol- <i>r</i> -arabinoside	a, m	
14		610	Rutin	a	(Janjusevic et al., 2017)
15		448	Kaempferol- <i>g</i> -glucoside	m	(Janjusevic et al., 2017)
16		462	Quercetin- <i>g</i> -glucoside	w	(Janjusevic et al., 2017)
17		302	Quercetin	w, m	(Janjusevic et al., 2017)
18	Flavones	302	Apigenin derivative	a	(Zhou et al., 2015)
19		270	Scutellin	m, a	(Janjusevic et al., 2017)
20		564	Apin	w	(Janjusevic et al., 2017)
21		402	Vitexin	w, m	(Janjusevic et al., 2017)
22		434	Apigenin- <i>g</i> -glucoside	m	(Janjusevic et al., 2017)
23		270	Apigenin	a	(Janjusevic et al., 2017)
24	Coumarins	162	Umbelliferone	w, m	(Janjusevic et al., 2017)
25		178	Esculetin	a	(Janjusevic et al., 2017)
26	Flavonols	291	Catechin	a	(Janjusevic et al., 2017)
27	Isolavoneol	285	Daidzein	w	(Janjusevic et al., 2017)
28	Biflavonoid	538	Antemoflavone	w	(Janjusevic et al., 2017)

Cependant, le profil de ces composants ainsi que leur quantité dans les différents extraits sont très variables, et donc la capacité anti oxydante du champignon aussi. Cette variabilité s'explique par différents paramètres. Tout d'abord, cela peut s'expliquer par l'origine génétique (espèces différentes), mais aussi lieu de récolte, un paramètre qui peut influencer de manière considérable la composition du champignon, ainsi que le moment de la récolte et le type de solvant d'extraction [101].

### C. Autres composés

D'autres molécules sont présentes dans le *Trametes versicolor*. Les dernières molécules intéressantes d'un point de vue thérapeutique sont les terpènes. Malgré le faible nombre d'études portant sur ces composés comparé aux polysaccharides, quelques-unes se sont penchées sur leur présence dans le champignon, dont celle d'une équipe de Taiwan en 2013 [102]. D'après cette étude, les terpènes seraient présents dans l'extrait brut du mycélium de *Trametes versicolor* à hauteur de 4,40% (extrait obtenu par méthode de traitement physique à l'aide de résine d'absorption microporeuses). Leurs propriétés seraient diverses, ils seraient antiallergiques, anti-inflammatoires, hépatoprotecteurs, antivirales, cytotoxiques et anti-angiogéniques (cancer), anti-thrombotiques ou encore hypolipidiémiants.

Au-delà de la présence de molécules médicinales intéressantes, on retrouve dans le *Trametes versicolor* des composés nutritionnels importants comme des protéines, vitamines (B1, B2, D2 et C [103]), minéraux et fibres. Selon cette étude citée plus haut [102], l'extrait brut du mycélium du champignon contiendrait plus de 30% de protéines.

Enfin, le champignon synthétise des enzymes telles que la peroxydase de manganèse ou la laccase extracellulaire. Cette dernière possède une forte activité oxydo-réductrice. D'autres enzymes comme la lignine peroxydase, la 1-2dioxygénase et la 2,3-dioxygénase participent à la dégradation du bois et du dichlorodiphényltrichloréthane, un insecticide et acaricide puissant [104].

Le *Trametes versicolor* contient donc plusieurs composés bioactifs. Les principaux composés sont les polysaccharides, avec leurs multiples propriétés dont l'activité anticancéreuse importante. Vient ensuite les phénols, flavonoïdes, et terpènes qui, eux aussi, contribuent à l'intérêt que porte la médecine au *Trametes versicolor* dans le traitement de différentes pathologies. La présence de protéines, vitamines et minéraux font du *Trametes versicolor* un champignon complet du point de vue nutritionnel, une aubaine pour un champignon participant au traitement de patients atteints de cancer.

### III. Utilisations actuelles dans le traitement du cancer du *Trametes versicolor* et de ses polysaccharides

Les polysaccharides dérivés du *Trametes versicolor*, tels que le PSP, le PSK et diverses fractions raffinées, ainsi que les extraits aqueux, montrent des effets anticancéreux en administration *in vivo* et *in vitro*, que ce soit par voie orale, intrapéritonéale ou intraveineuse. Ils peuvent avoir des effets directs sur les cellules cancéreuses, comme l'augmentation de l'entrée en apoptose (mort cellulaire), ou des effets indirects en stimulant le système immunitaire. Ces mécanismes d'actions sont décrits dans de nombreuses études *in vitro*, *in vivo*, précliniques et cliniques.

#### A. Les mécanismes d'actions

##### 1. Toxicité directe sur les cellules cancéreuses

D'un point de vue historique, les premières études concernant l'effet direct des molécules bioactives du *Trametes versicolor* ont été publiées dans les années 1980 et 1990. En 1979, est parue une étude sur des souris dans laquelle 180 tumeurs du sarcome ont été supprimées grâce aux polysaccharides du *Trametes versicolor* [105]. Ensuite, en 1983, des tests sur des souris transplantées ont été réalisés, avec comme résultat une baisse de la croissance tumorale et un taux de survie plus élevé chez les souris ayant reçu du PSK [106]. Dans cette étude de 1985 [107], il a été démontré, sur une lignée d'hépatomes d'ascites de rat, que la PSK avait un effet direct sur l'expression de gènes de cellules tumorales. Enfin, en 1990, des scientifiques ont montré que la PSK pouvait avoir un effet suppressif sur l'hépatocarcinogène induite par le 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene (3-MDAB) [108]. S'en suivi de nombreuses études sur l'effet direct du *Trametes versicolor* sur des cellules cancéreuses, aux résultats significativement encourageants.

Le pouvoir d'arrêt de la prolifération cellulaire que possède ce champignon est associé à un arrêt du cycle cellulaire qui est différent selon la concentration et le type cellulaire ciblé. Le *Trametes versicolor* permet un arrêt du cycle cellulaire en phase G0 [109], G0/G1 [110], [111], ou en phase G1/S et G2/M [112]. Cet effet direct est associé à plusieurs mécanismes. L'induction de la mort cellulaire est fortement démontrée dans les études publiées sur le sujet.

De par sa grande capacité de modification d'expression génique, le *Trametes versicolor* induit non seulement une diminution du nombre d'acides ribonucléiques messagers (ARNm), de gènes anti-apoptotiques comme par exemple le gène BCL-2 [113] ou celui de la survivine [112] mais aussi une augmentation du nombre d'ARNm de gènes pro-apoptotiques comme p53 [113] ou Bax [114].

Il a été démontré que le *Trametes versicolor*, tout comme certaines classes de médicaments utilisés en chimiothérapie, augmenterait la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO ou ROS en anglais), menant à la mort cellulaire. Le champignon augmenterait l'activité de la c-Jun N-terminal Kinase (JNK), en partie responsable de la production de ROS [115], [116].

Plusieurs études prouvent l'effet antiprolifératif de la PSK grâce à la voie mitochondriale dépendante de p38 Mitogene-activated protein kinase (MAPK). Ces études, menées sur des lignées de cellules humaines, ont montrés que la PSK a la pouvoir d'activer la caspase-3, et phosphoryler le mitogène p38 MAPK et donc induire une apoptose par voie mitochondriale [117], [118], [119], [120]. L'augmentation de la libération du cytochrome c, de la mitochondrie au cytoplasme, a aussi été décrite [114].

Le *Trametes versicolor* et ses polysaccharides pourraient, au-delà des mécanismes cités plus haut, inhiber les facteurs de transcription impliqués dans la croissance des cellules cancéreuses. L'exemple le plus important serait celui du modulateur : nuclear factor kappa B (NF-kB), et sa protéine induite, la cyclooxygenase-2 (COX-2), inhibés par le PSP [112], [121]. L'augmentation de l'activateur de transcription : signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1), suite à l'administration de PSP et la diminution de l'expression de la forme activée de la kinase : extracellular signal-regulated kinase (ERK), ont aussi été observées [112].

La protéine du rétinoblastome (pRB) exerce un rétrocontrôle négatif du cycle cellulaire qui permet d'éviter la multiplication excessive de cellules, et donc la formation de tumeurs. Dans le cas de cellules cancéreuses, cette protéine est phosphorylée, ce qui l'empêche de jouer son rôle de rétrocontrôle. Selon cette étude de 2013 [122], le *Trametes versicolor* aurait un impact négatif sur cette phosphorylation et permettrait d'abaisser le nombre de pRB inactives. Dans cette même étude [122] on démontre que le champignon permet d'augmenter le clivage et donc l'inactivité du poly ADP ribose polymérase (PARP). Ce dernier est une enzyme (glucosyltransférase), qui permet de synthétiser un deuxième brin d'ADN lors de sa fixation à un ADN monocaténaire (à un seul brin). Son activité excessive entraîne une production augmentée d'ADN bicaténaire et est à l'origine de certains cancers



comme celui de l'ovaire [123] et de la prostate [124]. C'est une cible de certains traitements anticancéreux comme le niraparib ou le rucaparib.

Un dernier mécanisme d'action direct sur les cellules cancéreuses bien décrit et celui de la diminution de l'expression des cyclines E. Ces dernières, en se liant à des kinases, forment des complexes de contrôle du cycle cellulaire et permettent le passage d'une phase du cycle à une autre. Lorsqu'il arrive un dérèglement de ce complexe, ce passage peut être facilité et permettra une prolifération cellulaire importante et donc la formation de tumeur. En diminuant la quantité de cyclines E, le champignon contribue à la diminution de cette prolifération [125].

Le *Trametes versicolor* utilise donc un grand nombre de mécanismes de toxicité direct conduisant à la mort cellulaire. Grâce à la description de ces mécanismes dans les différentes études citées, les preuves scientifiques s'accumulent d'année en année pour décrire et préciser les effets directs du *Trametes versicolor* sur les cellules cancéreuses. Les conclusions de ces études penchent en majorité, en faveur de l'utilisation des polysaccharides du *Trametes versicolor*, comme traitement adjuvant des thérapies classiques.

## 2. Action anticancéreuse due à une immunostimulation

Les premières études sur les actions immunomodulatrice du *Trametes versicolor* et ses polysaccharides ont été menées à la fin des années 1970 et ont vu leurs nombres se multiplier fortement au cours des dernières décennies. La première étude à avoir été publiée est celle de Kataoka et al. [126], montrant que les polysaccharides liés aux protéines seraient à l'origine d'une immunorésistance lorsqu'ils sont administrés avec des cellules leucémiques de souris. En 1987, une étude a montré que la PSK serait efficace pour restaurer la production du facteur de nécrose tumorale : Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), après un traitement cytotoxique par 5-fluorouracile, cyclophosphamide et bleomycine [127]. Cette étude rejoint la publication de Z.M. Qian et al. [128], qui stipule que le PSP, à raison de 2 mg/kg/jour, serait immuno-potentialisateur après un traitement par le cyclophosphamide. Selon l'étude de Y. Kohgo et al., des souris ayant subis un traitement chimiothérapeutique pour la suppression d'un myélome pourraient retrouver leur potentiel immunitaire grâce au PSK, notamment s'il est associé au facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) et de granulocytes/macrophages (GM-CSF) ou à de l'interleukine-3 (IL-3) [129]. Ces effets généraux immunostimulants après un traitement anticancéreux ou sur un faible système immunitaire ont depuis été décrits dans un grand nombre d'études [130], [131], [132], [133], [134], [135], [136].

Le *Trametes versicolor*, ou plus précisément le PSP isolé de ce dernier, favorise la prolifération des lymphocytes (helpers, CD4+, CD8+...) [137], [138], [139], [140]. Lors d'un essai clinique de phase 1 chez 23 femmes ayant un cancer du sein, réalisé en 2012 [31], on constate une augmentation du nombre de lymphocytes après une chute de ce dernier suite à un traitement de radiothérapie. Dans le graphique ci-dessous voir (Figure 11), on peut observer que le nombre de lymphocytes augmente significativement pour les doses les plus hautes de cette étude, 6 et 9 grammes par jour.

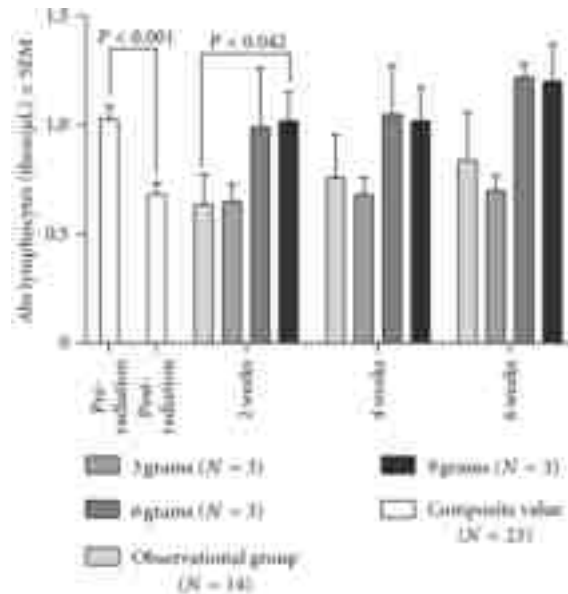


Figure 11 : Évolution de la concentration en lymphocytes en fonction du temps et de la quantité de PSP administrée [31]

Au-delà de l'augmentation de production des lymphocytes, les actions prolifératives du PSP sur la production de macrophages [141], [142], de monocytes [142], ou de splénocytes [143], de polynucléaires neutrophiles [144], ou de cellules natural killer (NK) ont-elles aussi été observées. Cela permettrait de cibler les tumeurs mais aussi de restaurer le nombre adéquat de cellules immunitaires après un traitement par immunosuppresseurs, pour pallier la perte d'immunité due au traitement.

La capacité immunomodulatrice du champignon s'étend notamment à l'augmentation de la production d'anticorps, notamment d'immunoglobuline de type M et G (IgM et d'IgG) produites par les lymphocytes B, par la voie des MAPK et NF-kB [145], [146], [147].

Le PSK et le PSP ont la capacité de se lier aux Toll-like receptors (TLR). C'est de cette manière que le PSK interagit avec les cellules immunitaires (et la possibilité de se lier à la Dectine-1), voir Figure 16. Dans la littérature, l'activation de différents TLRs est bien documentée (TLR-2, 4, 5 [143]), tout comme la régulation négative des TLRs 9 et 10 [148]. Par exemple, TLR2 est exprimé à la surface des cellules dendritiques et intervient dans la reconnaissance de l'antigène, il joue un rôle crucial dans la réponse immunitaire.

D'autre part, l'augmentation significative de l'expression de CD80, CD86, du complexe majeur d'histocompatibilité 2 (MHCII) et de CD40, molécules de co-stimulation intervenant lors de l'activation des cellules dendritiques, précise le rôle du PSK dans la maturation de ces cellules [149].

Le mécanisme qui est assurément le plus décrit dans la littérature est l'augmentation la production de différentes cytokines, tels que le TNF- $\alpha$  [139], IL-1 $\alpha$  [148] et IL-1 $\beta$  [138], l'interleukine 2 (IL-2) [150], IL-6 [138], IL-10 [151], IL-12 [152], IL-18 [150], GM-CSF [148], GCSF [148], interféron alpha (IFN- $\alpha$ ) et gamma (IFN- $\gamma$ ) [148], [153]. Ces molécules sont produites par les lymphocytes T (CD4, CD8... et helpers Th1, Th2, TH17...) [150], [154], stimulés par le champignon. Ce sont des messagers qui régulent et permettent le bon développement de la réponse immunitaire. En augmentant cette production, l'administration de *Trametes versicolor* et de ses polysaccharides contribuerait à renforcer ou restaurer l'immunité des patients sous anticancéreux (voir Figure 12).

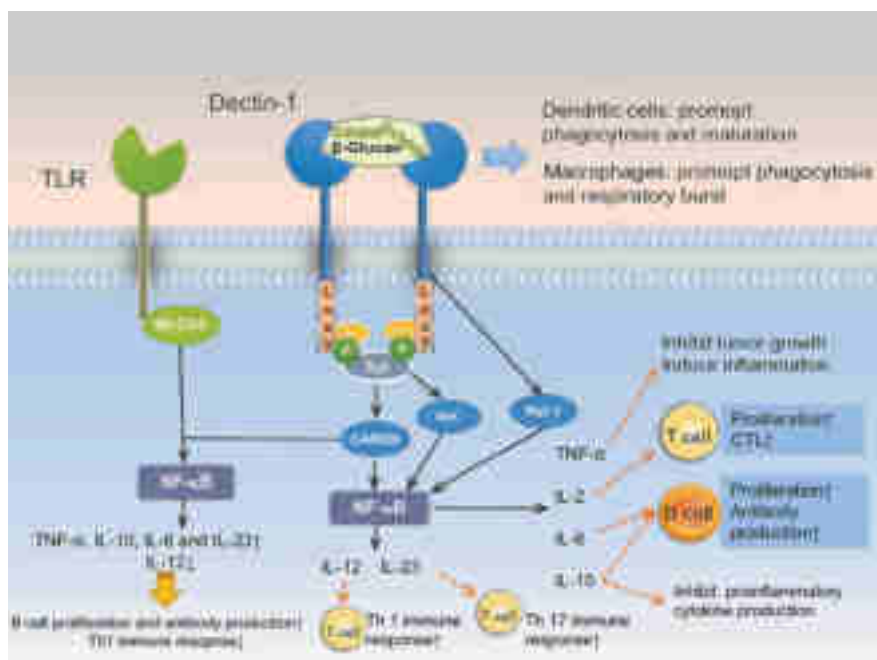


Figure 12 : Résumé de la réponse immunitaire induite par les polysaccharides du *Trametes versicolor* [148]

De plus, un autre mécanisme moins décrit concernant l'activité immunomodulatrice du *Trametes versicolor*, est celui de l'augmentation de la production de l'oxyde nitrique (NO) dans les leucocytes polymorphonucléaires péritonéaux [155]. L'oxyde nitrique possède un potentiel anti-tumoral.

### 3. Autres mécanismes

D'autres mécanismes que ceux cités ci-dessus sont à l'origine de l'efficacité anticancéreuse du *Trametes versicolor*. D'une part, ce dernier a une action sur l'angiogenèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, qui est cruciale pour la croissance tumorale. Même lorsque l'on diminue les concentrations de polysaccharides jusqu'à atteindre une non-efficacité de ceux-ci concernant l'effet direct sur les cellules cancéreuses, on observe tout de même une action anti-angiogénique. Cette action est rendue possible grâce à la suppression de facteurs clés de l'angiogenèse tel que les matrix-metalloprotéase MMP-9 [156] et MMP-2 [34], protéases qui modulent la prolifération endothéliale et la formation de vaisseaux. De plus, le VEGF est lui aussi inhibé, ce qui contribue à réduire l'angiogenèse mais aussi la croissance tumorale et l'incidence de celle-ci [157].

D'autre part, le *Trametes versicolor* empêche la propagation de métastases. Dans cette étude de D. Roca-Lema et al. [34], des scientifiques ont prouvés que le *Trametes versicolor*, associé au *Grifola frondosa*, potentialiserait l'expression des Cadhérines E dans des cellules cancéreuses du colon. Les Cadhérines E sont des molécules transmembranaires qui permettent aux cellules épithéliales d'adhérer entre elles. Dans le cadre d'un cancer bénin, leur diminution permet aux cellules cancéreuses de se détacher et de migrer, créant ainsi des métastases et donc un cancer malin. L'augmentation de leur expression lors de l'administration de *Trametes versicolor* montre que ce dernier peut prévenir la formation de métastases (dans le cancer du côlon ici) en potentialisant l'action des Cadhérines-E. De plus, MMP-9 et MMP-2 citées ci-dessus ont, elles aussi, un rôle dans l'invasion de la tumeur en dégradant le collagène de la membrane basale des cellules. Là aussi, le *Trametes versicolor* intervient.

### 4. Soins de support

Lors d'un traitement anti-cancéreux, les soins de supports sont très importants. Au-delà des mécanismes d'actions directs sur les cellules cancéreuses ou d'amélioration de la réponse immunitaire

provoquée par l'administration du champignon, les propriétés du *Trametes versicolor* s'avèrent très utiles lorsque l'on parle de soins de support.

D'une part, les patients atteints de cancer sont souvent exposés à des effets indésirables importants provoqués par le traitement anticancéreux, radiothérapie... Le *Trametes versicolor*, grâce à ses propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes, contribuerait à la réduction de ces effets indésirables comme la fatigue, les nausées ou la perte de l'appétit.

Le stress oxydatif est un point important chez les patients souffrant d'un cancer. Le PSK exprime l'activité mimétique de la superoxyde dismutase (SOD), métalloprotéine qui permet de diminuer la présence de radicaux libres et donc le stress oxydatif. L'administration de PSK de 3 g par jour chez l'homme permet de soulager de moitié le stress oxydatif, en 24 h seulement [158]. De plus, au-delà de mimer l'action de la SOD, le PSK permettrait d'augmenter l'activité des SOD des lymphocytes, de la rate et du thymus [159]. Ces actions provoquent une synergie permettant de lutter contre le stress oxydatif.

Plusieurs propriétés du champignon sont utiles dans la prévention des facteurs de risques. Le *Trametes versicolor* aide à prévenir l'obésité [160] ou encore le diabète, par effet antidiabétiques et anti-insulinorésistance induits par les voies p38 MAPK et PI3K/Akt [161].

Une des propriétés bien connue du *Trametes versicolor* est sa capacité à réduire l'inflammation et les douleurs. Les médicaments conventionnels contre la douleur cancéreuse tels que les morphiniques comprennent non seulement un effet de tolérance et de dépendance, mais aussi des effets indésirables importants. Quelques études récentes montrent également l'effet préventif du *Trametes* vis-à-vis de ces effets indésirables, notamment une étude de 2019 contre l'arthrose [162]. Les résultats de cette étude montrent que le PSP permet de réduire significativement le développement de la dépendance morphinique et de diminuer la douleur chez des souris. Le PSP exercerait une régulation positive du récepteur au canabinoïde et au niveau d'endorphines. A cela s'ajoute un effet anti-inflammatoire avec une baisse d'IL-1 et de prostaglandine E2 rénale (PGE2), jouant un rôle principal dans la réaction inflammatoire et dans l'apparition de la fièvre. D'autres études sur le bénéfice de l'administration de *Trametes versicolor* dans la maladie inflammatoire de l'intestin [163] ou dans l'analgésie en général [164] ont été menées, conduisant toutes à des résultats significativement probants.

Le *Trametes versicolor* joue également un rôle de protecteur des organes, effet non négligeable pour les patients atteints de cancer, et/ou sous traitements anticancéreux. En effet, cette propriété a été décrite dans plusieurs études, dont celle de Kang-Le Wang et al. [95], dans laquelle un traitement par PSK serait hépatoprotecteur, notamment par réduction du stress oxydatif. Une étude de 2019 [165] a aussi permis de prouver que le *Trametes versicolor* procure un effet cardioprotecteur en retardant significativement la fibrose cardiaque chez des souris diabétiques.

Lors d'un traitement anticancéreux, la protection de l'exposition aux bactéries et au virus s'avère extrêmement importante. L'activité immunomodulatrice du *Trametes versicolor* lui permet de protéger le patient d'une attaque d'agents pathogènes, comme de parasites intracellulaires tel que *Neisseria gonorrhoeae*, conclusion de cette étude de Manikya Pramudya et al. [166].

Plusieurs études ont combiné le champignon à des traitements conventionnels, avec un résultat unanime sur les bienfaits d'utilisation de cette combinaison. C'est par exemple le cas dans l'étude de Cynthia.A.Wenner et al. [167], dans laquelle nous ai décrit l'action combinée du PSK avec du docetaxel, un traitement de chimiothérapie. Cette étude, portée sur des souris atteintes de cancer de la prostate, conclue que l'administration de PSK (300 mg/kg) permet une augmentation significative de la suppression tumorale, de sa prolifération (voir Figure 13), et de la réponse immunitaire (voir Figure 13 et Figure 14), induite par tous les mécanismes cités plus-haut.

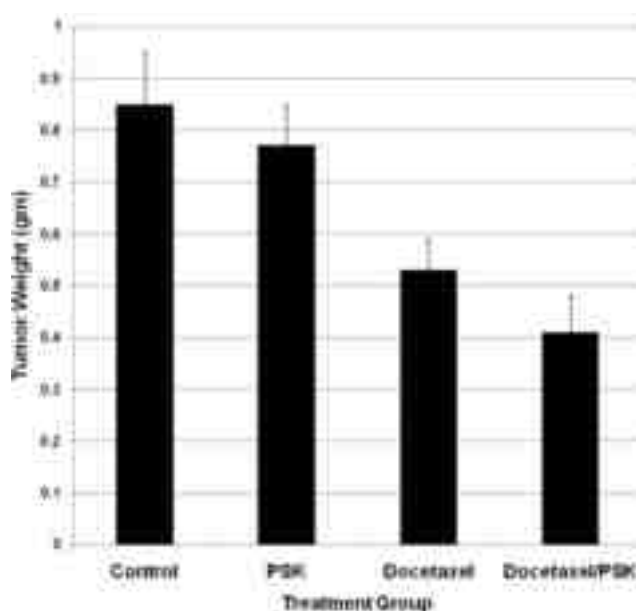


Figure 13 : Poids de la tumeur prostatique chez les souris selon le traitement administré [167]

Dans cette figure (voir Figure 13), on observe que le poids de la tumeur avec l'administration de PSK seul est abaissé même sans docetaxel, ce qui se produit aussi et de manière plus importante avec le docetaxel seul. Seulement, la meilleure combinaison est l'association des deux avec une diminution maximale lorsqu'on administre le docetaxel combiné au PSK [167].

La Figure 14 ci-dessous permet de montrer la capacité du PSK à potentialiser l'immunité de ces souris. On voit que le PSK permet d'augmenter le nombre de globules blancs chez les souris malades (WBC 1000/ $\mu$ l). Le docetaxel seul induit une suppression des globules blancs de 25%. L'association au PSK a permis de diminuer l'effet immunosuppresseur du docetaxel [167].

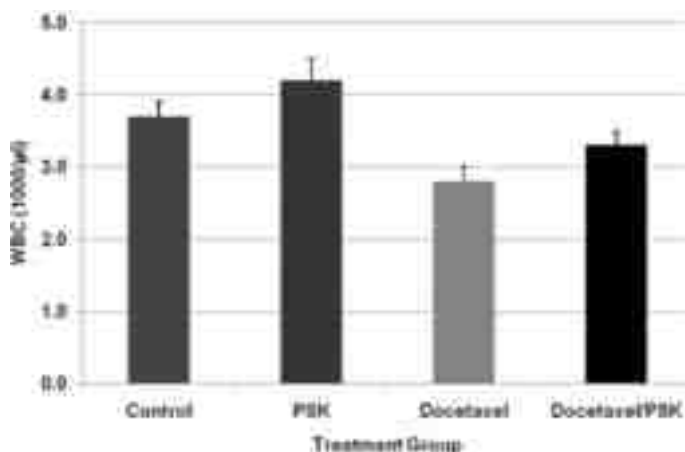


Figure 14 : Nombre de globules blancs (WBC) en fonction du traitement administré chez les souris [167]

Quant à la figure 15, celle-ci nous indique la forte capacité du PSK à induire une augmentation des lymphocytes CD4+ et CD8+, acteurs principaux de la réponse immunitaire. La population de CD4+ et de CD8+ est significativement augmentée si l'on associe le PSK avec le docetaxel (DTX/PSK), par rapport au docetaxel seul (DTX). Pour les CD4+, leur population est augmentée de plus de 41%, quant aux CD8+, elle est augmentée de plus de 73% [167].

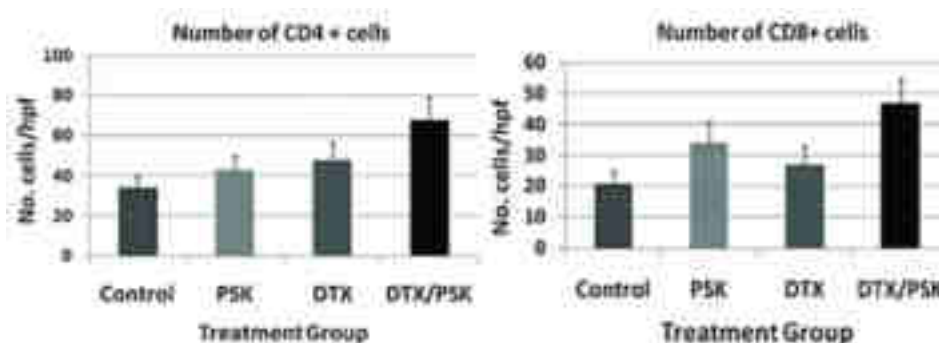


Figure 15 : Nombre de lymphocytes CD4+ et CD8+ en fonction du traitement administré chez les souris [167]

Cette combinaison d'actions de support permet au *Trametes versicolor* de contribuer à pallier les effets indésirables des traitements anticancéreux et potentialiser leurs effets. Ceci améliorant la qualité de vie et permettant d'être plus en forme physiquement, le patient ferait plus facilement face aux défis psychologiques que réserve le combat contre le cancer.

## 5. Autres polysaccharides

L'utilisation du *Trametes versicolor* ne se limite pas qu'au PSP et au PSK. Dans une publication de 2012, l'effet d'un autre polysaccharide, le polysaccharide-B du *Coriolus versicolor* (CVPS-B), a été étudié sur des lignées cellulaires de carcinome de l'œsophage humain *in vitro* (voir Figure 16) [120]. On observe une diminution significative de l'OD ratio, qui est un rapport de probabilité qui permet ici de mesurer le risque de propagation des cellules du carcinome de l'œsophage.

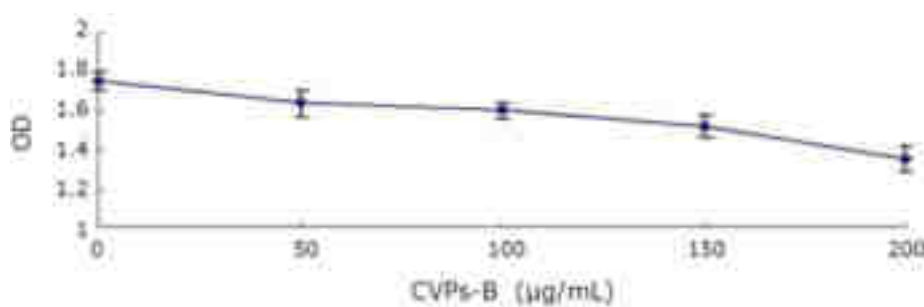


Figure 16 : Effet d'une concentration variable de CVPS-B (ug/mL) sur la prolifération de cellules du carcinome de l'œsophage (OD ratio) [120]

La musarine, décrite dans l'étude de YingYing He et al inhiberait la prolifération des cellules cancéreuse chez les patients atteints d'un cancer colorectal [30]. Elle aurait montré une inhibition significative dans les cellules cancéreuses colorectales, sans impacter les cellules saines. Son mécanisme comprend, d'une part, l'inhibition de la prolifération agressive des cellules souches de type CD24+CD44+HT9 du cancer colorectal humain (*in vitro* et dans un modèle murin). D'autre part, elle induit l'inhibition du processus de transition épithélio-mésenchymateux permettant la réduction de la formation de métastases. De plus, l'inhibition de tyrosine kinase et de la voie EGFR-Ras permet d'inhiber la prolifération des cellules.



Cette molécule est très prometteuse dans le traitement du cancer colorectal car elle est bien plus évidente à caractériser que le PSK ou PSP, ce qui permettrait de retirer ce frein à la commercialisation de dérivés de *Trametes versicolor* en Occident. Ce graphique (Figure 17) nous montre la capacité de la musarine à réduire le nombre de cellules d'une lignée cancéreuse colorectale (T84) et inhiber la prolifération. On peut observer que l'effet est dose dépendant [30].

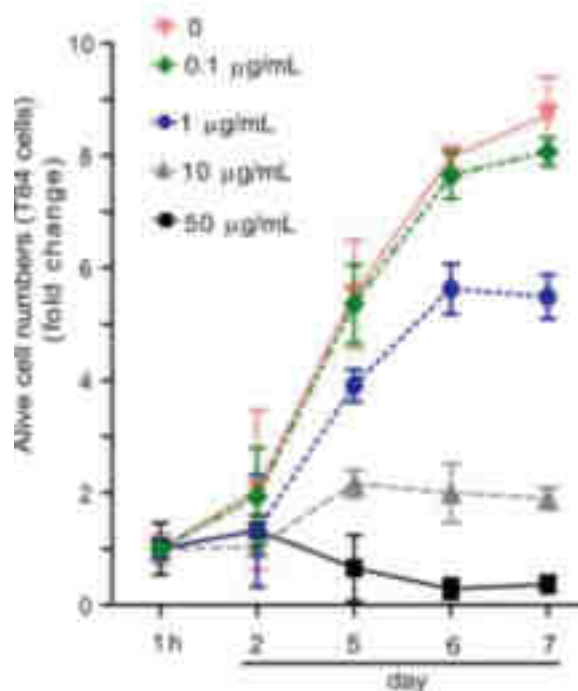


Figure 17 : Nombre de cellules d'une lignée cancéreuse de cellules colorectales en fonction du temps et de la dose de musarine administrée [30]

## 6. Toxicité du *Trametes versicolor*

Selon la littérature, il n'existerait aucun rapport de toxicité grave du champignon sur les doses indiquées dans les études sur les animaux et humains qui ont été réalisées jusqu'ici [26]. Selon l'étude de Snook Yee Hor et al. [168] se penchant sur la toxicité aiguë (à dose unique) et subchronique (à dose répétée sur 28j) provoquée par le *Trametes versicolor* par voie orale chez des souris, même une dose allant jusqu'à 5000 mg/kg n'induit aucune toxicité.

En effet, les expériences qui utilisent l'extrait standardisé et provenant des souches asiatiques CM-101 et COV-1 n'ont montrés aucun signe de toxicité. Les médicaments disponibles en Chine et au

Japon utilisent ces souches tout comme l'immense majorité des études sur le *Trametes versicolor* et l'ensemble des essais cliniques réalisés. Cependant, une étude mexicaine utilisant une souche mexicaine du *Trametes versicolor* [169] a montré que ce dernier pouvait induire des dommages génétiques par une hausse du nombre de micronoyaux.

Concernant la toxicité du *Trametes versicolor*, on en conclut qu'il est désormais bien établi que ce dernier ne provoque pas de toxicité préoccupante, à condition d'utiliser les souches asiatiques documentées.

Pour conclure cette partie sur les mécanismes d'actions, voici un schéma non exhaustif (voir Figure 18) permettant de résumer l'action anticancéreuse du *Trametes versicolor* [26]. On observe les différents composants (PSP, PSK et les autres) qui agissent d'une part comme toxiques directs pour la cellule cancéreuse, et d'autre part par leurs actions immunostimulantes sur les différentes cellules de l'immunité.

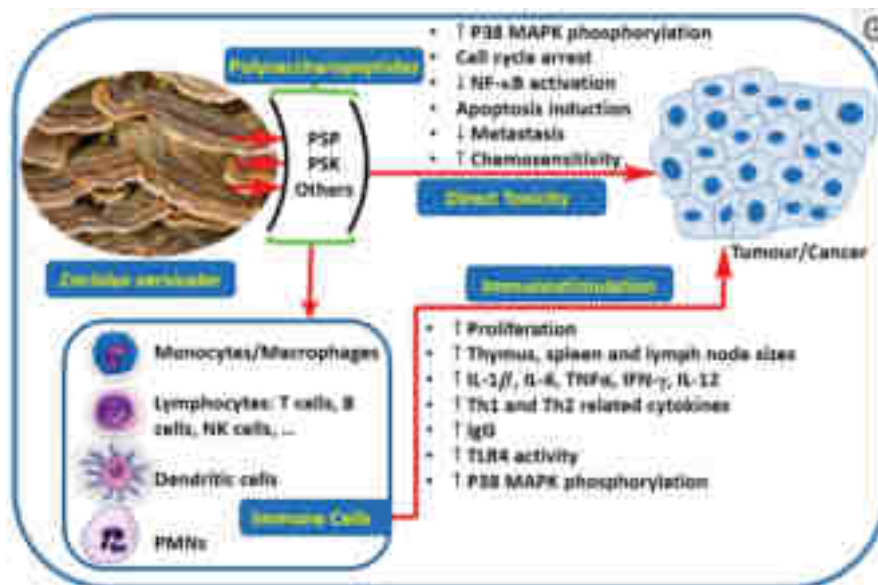


Figure 18 : Schéma résumé des différents mécanismes d'actions du *Trametes versicolor* issu de l'étude de S. Habtemariam 2020 [26]

## B. L'utilisation en pratique et essais cliniques

Comme dit plus haut, le *Trametes versicolor* et ses dérivés sont déjà utilisés en Chine et au Japon, et cela depuis des décennies. L'utilisation du PSK a été approuvée en 1977 au Japon comme adjuvant pour le traitement des patients atteints d'un cancer de l'estomac. A l'époque, c'est un véritable pionnier des médicaments anticancéreux modernes. Après avoir connu un grand succès et obtenu un véritable monopole international en Asie (comme médicament ou complément alimentaire), la production de PSK a été arrêtée en 2017. Cela fait suite à un changement de politique pharmaceutique du gouvernement japonais et à des raisons internes à l'entreprise produisant le PSK, Kureha Chemical Industry Co.

Malgré cela, des essais cliniques ont été réalisés au fil des années. Une meta-analyse de 2022 [170] reprend 7 essais cliniques regroupant au total 1569 patients atteints du cancer colorectal, de stade 2 à 4. Les schémas thérapeutiques des études comprenaient une fluoropyrimidine orale précédée par une administration intraveineuse de 5-fluorouracile (5-FU), un mélange de capécitabine/oxaliplatine ou de la mitomycine C, associé ou non à l'acide folinique (leucovorine). Cette étude conclut que le niveau de certitude de l'efficacité du PSK (3 g/jour) est très faible en termes d'augmentation de la survie à 5 ans et que l'effet du PSK antérieur à 5 ans n'est pas clair.

Un essai clinique de juin 2012 [171] portant sur 349 patients atteints de cancer gastrique a montré que l'administration de PSK à raison de 3 g/jour comme immunothérapie adjuvante présentait une amélioration considérable des taux de survie sans récurrence à 3 ans.

Le PSP quant à lui a été approuvé en 1987 en Chine comme médicament d'utilisation clinique et a petit à petit pris le relais sur le PSK. En Chine il existe aujourd'hui 12 médicaments à base de PSP. Le Tableau ci-dessous (voir Tableau 6), nous montre les noms et la forme galénique des médicaments approuvés par la State Food and Drug Administration of China (SFDA) et le nombre de fabricants qui produisent ces médicaments [172].

Tableau 6 : Médicaments à base de *Trametes versicolor* et dérivés approuvés par la SFDA en Chine [172]

Table 1. <i>Coriolus versicolor</i> -based Drugs Approved by SFDA in China.		
Drug Name	SFDA Certified Drug Numbers	Number of Manufacturers
<i>Coriolus versicolor</i> Gantai Granules	Z22020471, Z22024268, Z22024471	108
<i>Coriolus versicolor</i> Gantai Tablets	Z20026732, Z20026733, Z20026734, Z20026735	4
Gumkang Capsules	Z20033135, Z20054834, Z20044227	35
Shen Qi <i>Coriolus versicolor</i> Granules	H20071004	1
<i>Coriolus versicolor</i> Capsules	Z21020484, Z22021221	2
POSAVERPTIDUM	Z10906087	1
POSAVERPTIDUM Capsules	Z20163011	1
POSAVERPTIDUM Granules	Z20090728	1
Polysaccus Glycopeptide	H11023759, H11023841, H12025739	6
Polysaccus Glycopeptide Tablets	H10020934, H10020935	2
Polysaccus Glycopeptide Capsules	H10021714, H11023842, H12025760	23
Polysaccus Glycopeptide Oral Solution	H10020932, H10020933	2

On peut observer dans ce tableau (Tableau 6), que l'administration du PSP se fait aujourd'hui en granules, comprimés, capsules ou solution buvable. Le médicament produit par le plus de fabricants est le *Coriolus versicolor* Gantai en granules. Posaverptidum est l'abréviation du nom latin du PSP.

Si l'on retrace la mise sur le marché du PSP, en 1987, des scientifiques de Shanghai ont publié un rapport dans lequel il est stipulé que « les recherches sur le PSP ont été couronnées de succès, comblant le manque de médicaments nationaux de ce type, et revêtent une grande importance dans la recherche sur l'immunité anti-cancer ».

En 1989, une méthode de production du PSP a obtenu un brevet du Bureau des brevets de la République populaire de Chine. La production appartient à ce moment-là à Baicaotang Co., ayant comme ambition de présenter ce PSP au monde entier. La même année, l'Ecole de Médecine de Chine (Hong Kong) organisa un congrès universitaire sur le PSP. Enfin, ce dernier sera inclus, toujours en 1989, dans la liste des substances anti tumorales et antivirales fongiques par le National Cancer Center des Etats-Unis (Substances antitumorales et antivirales provenant de champignons, *Advances in Applied Microbiology* 34.183-262, 1989).

Après cela des essais cliniques pour confirmer l'efficacité et la sécurité thérapeutiques ont été menés, tous concluant que l'administration de PSP est bénéfique dans le traitement du cancer. Un des essais cliniques intéressants de phase 2 est celui du professeur K.W. Tsang et al. [144]. Cet essai randomisé en double aveugle comprenait 68 patients atteints de cancer du poumon en phase terminale. Il a permis au professeur Tsang d'arriver à la conclusion que le PSP (340mg en capsule 3x/j pendant 1 mois) a permis de ralentir significativement l'évolution de la maladie après un mois de traitement. Un autre essai concernant le cancer du sein a été réalisé en 2012 [31] concluant que le *Trametes versicolor* permettrait d'améliorer le système immunitaire des patientes immunodéprimées après un traitement anticancéreux contre leur cancer du sein, sans d'effets indésirables importants.

Une meta analyse intéressante est celle de Eliza et al. [173], qui comprend 13 essais cliniques chez des patients atteints de cancer du sein, colorectal, de la prostate, gastrique, de l'œsophage ou encore nasopharyngé, traités par chimiothérapies. L'extrait de champignon sur le taux de survie global à 5 ans (+ 9%) est évident sauf pour les cancers de l'œsophage et nasopharyngé. L'analyse n'a malheureusement pas permis d'identifier quel type de traitement apporte le bénéfice maximal en termes d'association avec le *Trametes versicolor*.

La meta analyse la plus conséquente est celle de Zhong et al. [174]. Parue en 2019, cette méta-analyse sur des essais contrôlés et randomisés regroupe 23 essais portants sur 4 246 patients atteints de cancer. Cette dernière porte également sur le *Ganoderma lucidum*, autre champignon aux propriétés anti-cancéreuses intéressantes. Cette méta-analyse rapporte que le traitement par ces deux champignons présente un risque moins élevé de mortalité par rapport au traitement sans association (voir Figure 19), avec un traitement chimiothérapeutique plus efficace lors de l'association avec ces champignons (+30%). De plus un effet favorable sur le nombre de CD3 et CD4 a été observé, mais pas d'effet ici sur les CD8 ou les cellules NK. Cette méta analyse conclut que le traitement adjuvant par ce champignon augmente le temps de survie et améliore la qualité de vie des patients.

Dans la Figure 19, on peut observer 17 essais cliniques parmi les 21 étudiés dans cette méta-analyse dont la survie a été comparée. Par rapport au traitement témoin (en noir = 1), l'administration des champignons permet de réduire la mortalité (HR= risque relatif), avec en moyenne un risque relatif égal à 0,82. L'analyse des sous-groupes a permis de montrer que ces effets étaient dus aux essais utilisant le *Trametes versicolor* et ses dérivés et non au *Ganoderma lucidum* [174].

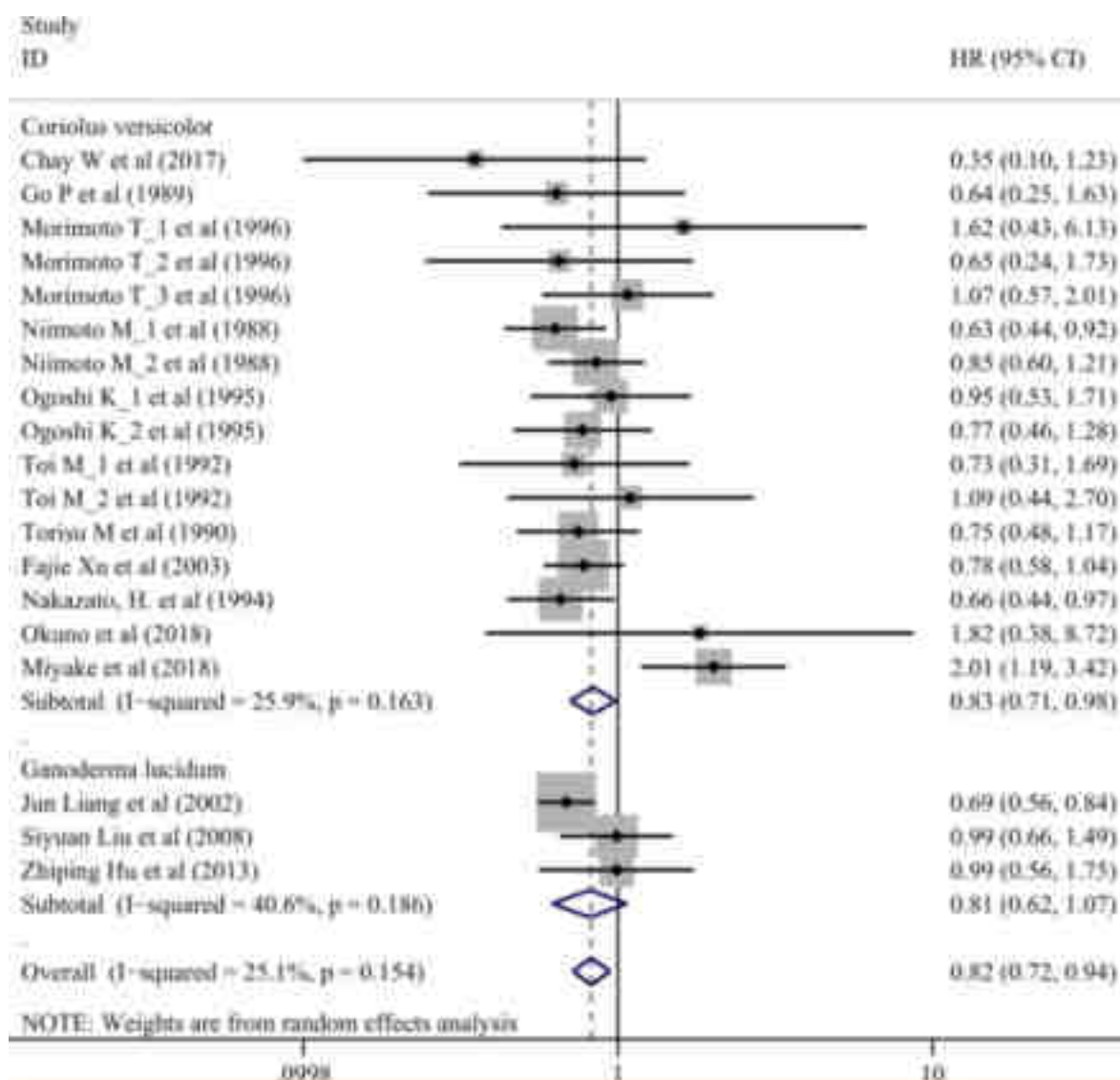


Figure 19 : Résultat de la méta analyse concernant la survie dans les différents essais cliniques étudiés [174]

Les études actuelles sur le *Trametes versicolor* et ses composés bioactifs prouvent l'efficacité du champignon dans le traitement de patients cancéreux. L'attrait scientifique pour ce champignon ne cesse de grandir, tout comme le nombre de preuves, d'études, de méta-analyses et d'essais cliniques. Ainsi, le développement du *Trametes versicolor* en Asie continue de battre son plein.

#### IV. Vers un nouveau médicament anticancéreux en Europe ? En France ?

En Europe, la réglementation est plus restreinte sur ce type de produits. Le *Trametes Versicolor* entre dans la catégorie des « nouveaux aliments ». Cette catégorie est décrite par le Règlement CE n 258/97 relatif aux nouveaux aliments et aux nouveaux ingrédients alimentaires paru au journal officiel des communautés européennes le 14 février 1997 [175]. D'après ce règlement, tout aliment n'ayant pas été consommé de manière significative en Europe avant 1997 est un nouvel aliment (complément alimentaire).

Différentes sous-catégories de nouveaux aliments existent. Ces derniers sont classés selon leurs utilisations plus ou moins courante avant 1997. Par exemple, le Shiitake ou *Ganoderma lucidum* est classé dans la sous-catégories « verte », car il a été incorporé dans notre alimentation avant 1997 en quantité suffisante. Celui-ci est d'ailleurs disponible aujourd'hui comme complément alimentaire dans nos officines (voir Figure 20).



Figure 20 : Complément alimentaire à base de Shiitake, maitaké et reishi issu du site Arkopharma

Malheureusement les critères précis d'inclusion dans les sous-catégories sont indisponibles. Pour revenir au *Trametes versicolor*, celui-ci a été placé dans la sous-catégorie « rouge » comme il n'a été que peu consommé avant 1997 et que son incorporation dans notre alimentation fût difficile.

De part cette place dans la sous-catégorie européenne « rouge », la France a interdit, en 2014, la vente de *Trametes versicolor* sur tout le territoire. Cette interdiction ne relève donc ni du manque d'efficacité du champignon ou de sa non-comestibilité, ni d'une quelconque toxicité, le seul critère est

donc le manque de données de consommation avant 1997. Seulement, si le *Trametes versicolor* n'a pas été suffisamment consommé en Europe avant 1997, c'est surtout parce que ce dernier est très coriace, ce qui n'entre pas dans nos traditions gastronomiques.

Deux options s'offrent alors pour que la commercialisation de *Trametes versicolor* puisse voir le jour dans notre pays. La première consiste à prouver que le champignon a bien été consommé « couramment » avant 1997 pour rentrer dans les catégories du dessus, c'est-à-dire les catégories « orange » voire « verte ». Cela paraît plutôt compliqué. La deuxième option consiste à la formulation d'un dossier de demande d'autorisation aux autorités sanitaires par le fabricant désireux de produire le champignon. Cependant, les frais de dossiers nécessaires pour réaliser cette demande s'élèvent à 300 000 euros. Si l'on compare cette somme aux sommes dépensées pour la mise sur le marché d'un médicament cela paraît faible. La demande sur le marché européen étant faible et la connaissance globale sur le médicament en Europe étant minime, cela représenterait un véritable défi pour le fabricant. Un investissement que peu d'industriels seraient prêts à engager, sans compter que les 300 000 euros représentent seulement l'autorisation, à cela se rajoute tous les coûts habituels de production etc. Tant que les laboratoires producteurs ne seront pas certains de faire fortune avec la production du *Trametes versicolor*, l'approvisionnement de ce dernier ne pourra se faire seulement qu'à l'étranger.

Malgré l'interdiction à la vente de produits dérivés du *Trametes versicolor* sur le territoire français, il existe plusieurs façons de se procurer de l'extrait de champignon ou de son mycélium. La première façon de s'en procurer est d'acheter le produit à l'étranger, notamment aux Etats-Unis comme ce produit (voir Figure 22), contenant 200 capsules d'« extrait concentré » de *Trametes versicolor*. Les informations notées sur le dos du produit (voir Annexe 1) nous indiquent que la dose journalière est de 2 capsules soit 1200 mg, obtenus à partir de 300 mg d'extraits. Des contre-indications de ce produit visent les personnes de moins de 18 ans et les femmes enceintes, sûrement dû au manque d'études à ce sujet. On observe que le fabricant précise que « si des réactions indésirables surviennent, arrêtez immédiatement d'utiliser ce produit et consultez votre médecin ». La présence de cette phrase est aussi sûrement dû au manque de données sur les effets indésirables du *Trametes versicolor* bien que les études suggèrent une très faible toxicité de ce dernier. Aucune indication n'est revendiquée sur ce produit. Les principaux problèmes de ce produit sont que la souche de *Trametes* n'est pas indiquée, ce qui, au vu des études décrites dans ce manuscrit, est un élément crucial aux bonnes actions du *Trametes*. De plus, aucune condition de culture, de lieu de culture, de récolte, de production, etc n'est indiquée.





Figure 21 : Complément alimentaire à base d'extrait de *Trametes versicolor* disponible sur le site [pipingrock.com](http://pipingrock.com)

D'autre part, des extraits de *Trametes versicolor* sont disponibles (en provenance de l'étranger) en poudre notamment comme complément alimentaire pour les pratiquants d'activités sportives. Ces spécialités revendiquent certaines propriétés du *Trametes*, comme antiinflammatoires, améliorant les fonctions cognitives et comme booster d'immunité, mais aussi comme réduisant le « déclin » lié à l'âge, améliorant la « vigilance mentale » par exemple. Certains fabricants indiquent sur le paquet que le produit est « sans danger », cependant, seules quelques études se sont penchées sur les effets indésirables du *Trametes*, et cela est bien sûr conditionné par la provenance de la souche.

Une autre façon de consommer du *Trametes versicolor* et de faire pousser ses propres champignons. En ligne, son mycélium est disponible sur grains, sur chevilles de hêtres, sous seringues de mycélium liquide etc. Ici aussi, la souche n'est jamais spécifiée mais les nombreuses indications médicinales du champignon sont toujours présentes sur le site du fabricant. Par des étapes bien précises d'incubation, de mise en place de température et d'humidité adéquate spécifiée par les différents fabricants étrangers, il est donc possible de faire pousser ses propres champignons.

L'achat à l'étranger n'est donc pas une solution car il est très rare de vérifier la souche de *Trametes versicolor* présente. D'autre part, la composition en molécules actives n'est pas vérifiable et les effets indésirables du *Trametes* ne sont pas encore assez étudiés. De plus, les indications et contre-indications se contredisent entre les différents produits et selon le pays du fabricant. Cela est tout autant valable pour la culture du champignon chez un particulier, avec sûrement une présence accrue de variables qui peuvent altérer la qualité du produit.

Une des solutions serait de standardiser la production en s'affranchissant du lieu de culture par des conditions contrôlées dans une chambre de culture par exemple, en utilisant seulement les 2 souches présentes dans l'immense majorité des études. Si un laboratoire souhaitait commercialiser le champignon en France, il serait obligé de respecter la réglementation de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes sur la mise sur le marché du complément alimentaire ou de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé si le fabricant souhaite le commercialiser comme médicament. La mise sur le marché du *Trametes* en France garantirait la qualité du produit et la provenance du champignon, ce qui est aujourd'hui difficile à évaluer avec les spécialités disponibles à l'étranger sur le net.

Cependant, l'interdiction de mise sur le marché en France ne concerne que la consommation humaine. Le *Trametes versicolor* reste disponible à la vente pour nos animaux. Le vente de produits à base de *Trametes* sur lesquels est annotée la mention « pour utilisation animale » est autorisée. Par exemple, le Versikor© comprimé 500mg (voir Figure 22) est un produit à base de PSP et d'autres beta-glucanes disponible en France, et même « made in France » comme stipulé sur le produit. Il est produit par le laboratoire Osalia et est indiqué comme immunostimulant ralentissant le développement des cellules cancéreuses, renforçant l'immunité et les défenses naturelles, améliorant la qualité de vie et soutenant le poids et l'appétit des chiens et chats.



Figure 22 : Versikor 500 mg issu du site Versikor500.com

Au vu des nombreuses études aux résultats probants, portant sur des animaux, ce marché est une chance pour ces derniers. L'administration de *Trametes versicolor* chez les animaux cancéreux pourrait s'avérer très bénéfique pour nos amis à pattes.

L'espoir de voir bientôt le *Trametes versicolor* sur le marché français est donc aujourd'hui extrêmement faible. L'Europe et la France devraient revoir leurs réglementations afin de pouvoir avoir accès au champignon. Un jour viendra peut-être où les institutions se pencheront sur les centaines de publications scientifiques faites dans le monde entier qui prouvent que ce champignon peut avoir un réel intérêt dans la lutte contre le cancer. De plus, l'utilisation très ancienne du *Trametes* dans les coutumes asiatiques devrait rassurer les institutions européennes sur le potentiel de ce champignon.

## V. Conclusion

En conclusion, les études approfondies du *Trametes versicolor* et de ses propriétés anticancéreuses ouvrent de nouvelles perspectives dans l'éventail de traitements contre le cancer. Comme le montrent les centaines d'études sur le sujet, les substances actives telles que les polysaccharides, peptides, terpènes, phénols et flavonoïdes présentes dans le champignon offrent plusieurs possibilités convaincantes. Ces dernières démontrent une remarquable capacité à inhiber la croissance tumorale, d'induire la mort cellulaire et de renforcer le système immunitaire.

Malgré sa forte utilisation sur le marché asiatique, il reste nécessaire de continuer les recherches dans le domaine pour permettre de mieux comprendre les mécanismes d'actions, caractériser l'ensemble des composés et des voies de signalisation impliquées. De plus, la réalisation d'essais cliniques à plus grande échelle serait intéressante. Enfin, il est crucial d'explorer les voies de synthèse et de formulation qui permettrait de maximiser la biodisponibilité et l'efficacité du *Trametes versicolor*. Cela pourrait impliquer de rechercher de nouvelles méthodes d'extraction, de purification et de modification des substances actives, ainsi que des recherches sur des stratégies d'administrations innovantes.

La mise sur le marché actuel en Europe du *Trametes versicolor* est donc compliquée. Mais, dans un contexte où les traitements anticancéreux conventionnels peuvent présenter des limites en termes d'efficacité et de tolérance et en investissant dans cette voie, il serait donc possible de contribuer à l'émergence de thérapies plus efficaces et mieux tolérées, offrant ainsi de nouveaux espoirs pour les patients atteints de cancer.

# Annexe

Annexe 1 : Dos du complément alimentaire à base d'extrait de *Trametes versicolor* disponible sur le site pipingrock.com

**Utilisation conseillée:** Pour les adultes, prendre 2 gélules à libération rapide par jour, de préférence pendant le repas.

## Informations relatives aux compléments

Taille de la portion : 2 Gélules à libération rapide

Portions par contenance : 100

Quantité par portion	% Daily Value (DV)
Champignon Polypore versicolore ( <i>Trametes versicolor</i> ) (sporocarpes) (à partir de 300 mg d'extrait 4:1)	1,200 mg *

\* Apports journaliers (RNI) non établis.

**Autres ingrédients:** Poudre de riz, Gélule de gélatine, Stéarate de magnésium végétal, Silice

**ATTENTION:** Non destiné aux femmes enceintes ou allaitantes. Si vous prenez des médicaments ou souffrez d'un trouble médical, consultez votre médecin avant utilisation. Si des réactions indésirables surviennent, arrêtez immédiatement d'utiliser ce produit et consultez votre médecin. Non destiné aux personnes âgées de moins de 18 ans. Si la pellicule d'obturation sous le capuchon est endommagée ou manquante, ne pas utiliser le produit. Tenir hors de portée des enfants. Entreposer dans un endroit frais et sec.

**Autres informations:** Équivalent de 300 mg d'un extrait 4:1 par portion.

No Gluten, Non-GMO, No Soy, No Artificial Color, No Artificial Flavor, No Artificial Sweetener, No Preservatives, No Wheat, No Yeast, No Milk, No Lactose

# Références bibliographiques

---

En bleu : sources extraites de sites internet

En noir : sources extraites de publications scientifiques

- [1] B. Lapôtre-Ledoux *et al.*, « Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990 », *BEH 12-13*, 2023
- [2] « Le cancer en chiffres (France et monde) | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer ». Consulté le: 24 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/le-cancer-en-chiffres-france-et-monde>
- [3] J. Ferlay *et al.*, « Cancer statistics for the year 2020: An overview », *Int J Cancer*, avr. 2021, doi: 10.1002/ijc.33588.
- [4] B. Donatini, « Le *Coriolus versicolor*: le plus puissant immunostimulant connu. Utilisation en oncologie, contre les virus et pour toute stimulation immunitaire », *Phytothérapie*, vol. 8, n° 4, p. 255-258, août 2010, doi: 10.1007/s10298-010-0562-9.
- [5] H. Nakazato, A. Koike, S. Saji, N. Ogawa, et J. Sakamoto, « Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. Study Group of Immunochemotherapy with PSK for Gastric Cancer », *Lancet*, vol. 343, n° 8906, p. 1122-1126, mai 1994, doi: 10.1016/s0140-6736(94)90233-x.
- [6] « Dans quels cas a-t-on recours à la chirurgie ? - Traitements ». Consulté le: 24 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chirurgie>
- [7] « Qu'est-ce que la radiothérapie ? - Traitements ». Consulté le: 24 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie>
- [8] « Curiethérapie - Radiothérapie ». Consulté le: 24 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Curietherapie>
- [9] « Radiologie interventionnelle - Traitement contre le cancer, cryothérapie | Centre Léon Bérard Lyon ». Consulté le: 24 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.centroleonberard.fr/patient-proche/parcours-de-soins/traitements-cancer/radiologie-interventionnelle>
- [10] « radiologie\_interventionnelle\_v10\_2014-07-08\_16-46-50\_792.pdf ». Consulté le: 9 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014->

07/radiologie\_interventionnelle\_v10\_2014-07-08\_16-46-50\_792.pdf

- [11] « Greffe de cellules souches hématopoïétiques ou de moelle osseuse - Traitements ». Consulté le: 24 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Greffe-de-moelle-osseuse>
- [12] « Qu'est-ce que la chimiothérapie ? - Chimiothérapie ». Consulté le: 24 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Qu-est-ce-que-la-chimiotherapie>
- [13] « InfoCancer - Arcagy-GINECO- Traitements - Traitements systémiques - Chimiothérapie - Les médicaments - La classification des molécules... », Infocancer. Consulté le: 24 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/la-classification-des-molecules.html>
- [14] « InfoCancer - Arcagy-GINECO - .Traitements - Traitements systémiques Hormonothérapie - Les principes généraux.. », Infocancer. Consulté le: 24 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/hormonotherapie/les-principes-generaux.html>
- [15] « InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements – Traitements systémiques – Thérapie ciblées (biothérapies) », Infocancer. Consulté le: 24 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/th-rapies-cibl-es-bioth-rapies/les-principes-g-n-raux.html>
- [16] G. Samorini, « Bulletin de l'Association Entrevalèse de Mycologie et Botanique Appliqué », vol 24 p. 7-12, 1992
- [17] A. Tardif, *La mycothérapie ou Les propriétés médicinales des champignons*. Le Courrier du Livre, 2000. [En ligne]. Disponible sur: <https://books.google.fr/books?id=RWKTGAAACAAJ>
- [18] « heim-wasson-les-champignons-hallucinogenes-du-mexique.pdf ». Consulté le: 24 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.samorini.it/doc1/alt\\_aut/ek/heim-wasson-les-champignons-hallucinogenes-du-mexique.pdf](https://www.samorini.it/doc1/alt_aut/ek/heim-wasson-les-champignons-hallucinogenes-du-mexique.pdf)
- [19] « Ötzi, témoin et messager de notre passé », Hominides. Consulté le: 24 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hominides.com/articles/otzi-temoin-et-messager-de-notre-passe/>
- [20] « Dernières nouvelles d'Ötzi, l'homme des glaces », Hominides. Consulté le: 24 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hominides.com/articles/dernieres-nouvelles-dotzi-lhomme-des-glaces/>
- [21] « Ötzi - Homme de Similaun (Homo sapiens) », Hominides. Consulté le: 25 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hominides.com/hominides/otzi-homme-de-similaun-homo-sapiens/>
- [22] P. U. Unschuld, *Medicine in China: A History of Pharmaceuticals*. in Comparative studies of

health systems and medical care. University of California Press, 1986.

[23] D. Garon et J.-C. Guéguen, *Biodiversité et évolution du monde fongique*. in Les cahiers de la biodiversité. Les Ulis: EDP Sciences, 2015.

[24] C. Roussel, F. Vial, G. Heymans, R. Ruillère "Des moisissures à la pénicilline, quelques prélèvements dans la colonies des précurseurs" Chairs d'histoire de la médecine, Paris VI, 24 janvier 1981

[25] S. K. Panda, G. Sahoo, S. S. Swain, et W. Luyten, « Anticancer Activities of Mushrooms: A Neglected Source for Drug Discovery », *Pharmaceuticals*, vol. 15, n° 2, p. 176, janv. 2022, doi: 10.3390/ph15020176.

[26] S. Habtemariam, « Trametes versicolor (Synn. Coriolus versicolor) Polysaccharides in Cancer Therapy: Targets and Efficacy », *Biomedicines*, vol. 8, n° 5, p. 135, mai 2020, doi: 10.3390/biomedicines8050135.

[27] Z. He, J. Lin, Y. He, et S. Liu, « Polysaccharide-Peptide from Trametes versicolor: The Potential Medicine for Colorectal Cancer Treatment », *Biomedicines*, vol. 10, n° 11, p. 2841, nov. 2022, doi: 10.3390/biomedicines10112841.

[28] P. Stamets, « Trametes versicolor (Turkey Tail Mushrooms) and the Treatment of Breast Cancer », *Glob Adv Health Med*, vol. 1, n° 5, p. 20, nov. 2012, doi: 10.7453/gahmj.2012.1.5.007.

[29] L. J. Standish *et al.*, « Trametes versicolor mushroom immune therapy in breast cancer », *J Soc Integr Oncol*, vol. 6, n° 3, p. 122-128, 2008.

[30] Y. He, S. Liu, et D. S. Newburg, « Musarin, a novel protein with tyrosine kinase inhibitory activity from Trametes versicolor, inhibits colorectal cancer stem cell growth », *Biomed Pharmacother*, vol. 144, p. 112339, déc. 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2021.112339.

[31] C. J. Torkelson *et al.*, « Phase 1 Clinical Trial of Trametes versicolor in Women with Breast Cancer », *ISRN Oncol*, vol. 2012, p. 251632, 2012, doi: 10.5402/2012/251632.

[32] R. Lowenthal *et al.*, « The mycelium of the Trametes versicolor synn. Coriolus versicolor (Turkey tail mushroom) exhibit anti-melanoma activity in vitro », *Biomed Pharmacother*, vol. 161, p. 114424, mai 2023, doi: 10.1016/j.biopha.2023.114424.

[33] L. Jian, H. Zhicheng, et L. Shubai, « Polysaccharide Peptide Induced Colorectal Cancer Cells Apoptosis by Down-Regulating EGFR and PD-L1 Expression », *Iran J Pharm Res*, vol. 21, n° 1, p. e123909, déc. 2022, doi: 10.5812/ijpr-123909.

[34] D. Roca-Lema *et al.*, « In Vitro Anti-proliferative and Anti-invasive Effect of Polysaccharide-rich Extracts from Trametes Versicolor and Grifola Frondosa in Colon Cancer Cells », *Int J Med Sci*, vol. 16, n° 2, p. 231-240, 2019, doi: 10.7150/ijms.28811.

[35] T. C. Hsieh et J. M. Wu, « Cell growth and gene modulatory activities of Yunzhi (Windsor



- Wunxi) from mushroom *Trametes versicolor* in androgen-dependent and androgen-insensitive human prostate cancer cells », *Int J Oncol*, vol. 18, n° 1, p. 81-88, janv. 2001, doi: 10.3892/ijo.18.1.81.
- [36] A. G. Guggenheim, K. M. Wright, et H. L. Zwickey, « Immune Modulation From Five Major Mushrooms: Application to Integrative Oncology », *Integr Med (Encinitas)*, vol. 13, n° 1, p. 32-44, févr. 2014.
- [37] T. Jędrzejewski, M. Pawlikowska, J. Sobocińska, et S. Wrotek, « COVID-19 and Cancer Diseases-The Potential of *Coriolus versicolor* Mushroom to Combat Global Health Challenges », *Int J Mol Sci*, vol. 24, n° 5, p. 4864, mars 2023, doi: 10.3390/ijms24054864.
- [38] J. E. Ramberg, E. D. Nelson, et R. A. Sinnott, « Immunomodulatory dietary polysaccharides: a systematic review of the literature », *Nutr J*, vol. 9, p. 54, nov. 2010, doi: 10.1186/1475-2891-9-54.
- [39] T. Jędrzejewski, J. Sobocińska, M. Pawlikowska, A. Dzialuk, et S. Wrotek, « Extract from the *Coriolus versicolor* Fungus as an Anti-Inflammatory Agent with Cytotoxic Properties against Endothelial Cells and Breast Cancer Cells », *Int J Mol Sci*, vol. 21, n° 23, p. 9063, nov. 2020, doi: 10.3390/ijms21239063.
- [40] D. Sohretoglu et S. Huang, « *Ganoderma lucidum* Polysaccharides as An Anti-cancer Agent », *Anticancer Agents Med Chem*, vol. 18, n° 5, p. 667-674, 2018, doi: 10.2174/1871520617666171113121246.
- [41] A. Unlu, E. Nayir, O. Kirca, et M. Ozdogan, « *Ganoderma Lucidum* (Reishi Mushroom) and cancer », *JBUON*, vol. 21, n° 4, p. 792-798, 2016.
- [42] X. Jin, J. Ruiz Beguerie, D. M.-Y. Sze, et G. C. F. Chan, « *Ganoderma lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment », *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 4, n° 4, p. CD007731, avr. 2016, doi: 10.1002/14651858.CD007731.pub3.
- [43] B. S. Gill, null Navgeet, et S. Kumar, « *Ganoderma lucidum* targeting lung cancer signaling: A review », *Tumour Biol*, vol. 39, n° 6, p. 1010428317707437, juin 2017, doi: 10.1177/1010428317707437.
- [44] T. Ye, Y. Ge, X. Jiang, H. Song, C. Peng, et B. Liu, « A review of anti-tumour effects of *Ganoderma lucidum* in gastrointestinal cancer », *Chin Med*, vol. 18, n° 1, p. 107, août 2023, doi: 10.1186/s13020-023-00811-y.
- [45] D. Sliva, « *Ganoderma lucidum* (Reishi) in cancer treatment », *Integr Cancer Ther*, vol. 2, n° 4, p. 358-364, déc. 2003, doi: 10.1177/1534735403259066.
- [46] X. Jin, J. Ruiz Beguerie, D. M.-Y. Sze, et G. C. F. Chan, « *Ganoderma lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 6, p. CD007731, juin 2012, doi: 10.1002/14651858.CD007731.pub2.
- [47] G. Cancemi, S. Caserta, S. Gangemi, G. Pioggia, et A. Allegra, « Exploring the Therapeutic

- Potential of *Ganoderma lucidum* in Cancer », *J Clin Med*, vol. 13, n° 4, p. 1153, févr. 2024, doi: 10.3390/jcm13041153.
- [48] X. Gao et M. Homayoonfal, « Exploring the anti-cancer potential of *Ganoderma lucidum* polysaccharides (GLPs) and their versatile role in enhancing drug delivery systems: a multifaceted approach to combat cancer », *Cancer Cell Int*, vol. 23, n° 1, p. 324, déc. 2023, doi: 10.1186/s12935-023-03146-8.
- [49] B. Boh, « *Ganoderma lucidum*: a potential for biotechnological production of anti-cancer and immunomodulatory drugs », *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, vol. 8, n° 3, p. 255-287, sept. 2013, doi: 10.2174/1574891x113089990036.
- [50] S.-N. Chen, F.-H. Nan, M.-W. Liu, M.-F. Yang, Y.-C. Chang, et S. Chen, « Evaluation of Immune Modulation by  $\beta$ -1,3; 1,6 D-Glucan Derived from *Ganoderma lucidum* in Healthy Adult Volunteers, A Randomized Controlled Trial », *Foods*, vol. 12, n° 3, p. 659, févr. 2023, doi: 10.3390/foods12030659.
- [51] G. Hetland *et al.*, « Antitumor, Anti-Inflammatory and Antiallergic Effects of *Agaricus blazei* Mushroom Extract and the Related Medicinal Basidiomycetes Mushrooms, *Hericium erinaceus* and *Grifola frondosa*: A Review of Preclinical and Clinical Studies », *Nutrients*, vol. 12, n° 5, p. 1339, mai 2020, doi: 10.3390/nu12051339.
- [52] P. Rossi *et al.*, « B-glucans from *Grifola frondosa* and *Ganoderma lucidum* in breast cancer: an example of complementary and integrative medicine », *Oncotarget*, vol. 9, n° 37, p. 24837-24856, mai 2018, doi: 10.18632/oncotarget.24984.
- [53] Y. Zhang, D. Sun, Q. Meng, W. Guo, Q. Chen, et Y. Zhang, « *Grifola frondosa* polysaccharides induce breast cancer cell apoptosis via the mitochondrial-dependent apoptotic pathway », *Int J Mol Med*, vol. 40, n° 4, p. 1089-1095, oct. 2017, doi: 10.3892/ijmm.2017.3081.
- [54] Y. Zhang, D. Sun, Q. Meng, W. Guo, Q. Chen, et Y. Zhang, « [Corrigendum] *Grifola frondosa* polysaccharides induce breast cancer cell apoptosis via the mitochondrial-dependent apoptotic pathway », *Int J Mol Med*, vol. 50, n° 5, p. 136, nov. 2022, doi: 10.3892/ijmm.2022.5192.
- [55] Y. He, L. Zhang, et H. Wang, « The biological activities of the antitumor drug *Grifola frondosa* polysaccharide », *Prog Mol Biol Transl Sci*, vol. 163, p. 221-261, 2019, doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.02.010.
- [56] X. He *et al.*, « Polysaccharides in *Grifola frondosa* mushroom and their health promoting properties: A review », *Int J Biol Macromol*, vol. 101, p. 910-921, août 2017, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.03.177.
- [57] G. Hetland, E. Johnson, T. Lyberg, S. Bernardshaw, A. M. A. Tryggestad, et B. Grinde, « Effects of the medicinal mushroom *Agaricus blazei* Murill on immunity, infection and cancer », *Scand J*

*Immunol*, vol. 68, n° 4, p. 363-370, oct. 2008, doi: 10.1111/j.1365-3083.2008.02156.x.

[58] J. H. Wong *et al.*, « Mushroom extracts and compounds with suppressive action on breast cancer: evidence from studies using cultured cancer cells, tumor-bearing animals, and clinical trials », *Appl Microbiol Biotechnol*, vol. 104, n° 11, p. 4675-4703, juin 2020, doi: 10.1007/s00253-020-10476-4.

[59] C.-H. Yu, S.-F. Kan, C.-H. Shu, T.-J. Lu, L. Sun-Hwang, et P. S. Wang, « Inhibitory mechanisms of *Agaricus blazei* Murill on the growth of prostate cancer in vitro and in vivo », *J Nutr Biochem*, vol. 20, n° 10, p. 753-764, oct. 2009, doi: 10.1016/j.jnutbio.2008.07.004.

[60] A. C. da Silva de Souza, V. G. Correa, G. de A. Goncalves, A. A. Soares, A. Bracht, et R. M. Peralta, « *Agaricus blazei* Bioactive Compounds and their Effects on Human Health: Benefits and Controversies », *Curr Pharm Des*, vol. 23, n° 19, p. 2807-2834, 2017, doi: 10.2174/1381612823666170119093719.

[61] L. Jiang *et al.*, « Low-molecular-weight polysaccharides from *Agaricus blazei* Murrill modulate the Th1 response in cancer immunity », *Oncol Lett*, vol. 15, n° 3, p. 3429-3436, mars 2018, doi: 10.3892/ol.2018.7794.

[62] M. B. Gariboldi *et al.*, « Anti-Cancer Potential of Edible/Medicinal Mushrooms in Breast Cancer », *Int J Mol Sci*, vol. 24, n° 12, p. 10120, juin 2023, doi: 10.3390/ijms241210120.

[63] J. Spacek, M. Vocka, E. Zavadova, B. Konopasek, et L. Petruzelka, « Immunomodulation with  $\beta$ -glucan from *Pleurotus ostreatus* in patients with endocrine-dependent breast cancer », *Immunotherapy*, vol. 14, n° 1, p. 31-40, janv. 2022, doi: 10.2217/imt-2021-0069.

[64] Y. Zhang *et al.*, « A natural selenium polysaccharide from *Pleurotus ostreatus*: Structural elucidation, anti-gastric cancer and anti-colon cancer activity in vitro », *Int J Biol Macromol*, vol. 201, p. 630-640, mars 2022, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.01.101.

[65] A. Jedinak et D. Sliva, « *Pleurotus ostreatus* inhibits proliferation of human breast and colon cancer cells through p53-dependent as well as p53-independent pathway », *Int J Oncol*, vol. 33, n° 6, p. 1307-1313, déc. 2008.

[66] T. Meza-Menchaca *et al.*, « Ergosterol Peroxide Isolated from Oyster Medicinal Mushroom, *Pleurotus ostreatus* (Agaricomycetes), Potentially Induces Radiosensitivity in Cervical Cancer », *Int J Med Mushrooms*, vol. 22, n° 11, p. 1109-1119, 2020, doi: 10.1615/IntJMedMushrooms.2020036673.

[67] K. K. Oh, M. Adnan, et D. H. Cho, « Network pharmacology-based study to identify the significant pathways of *Lentinula edodes* against cancer », *J Food Biochem*, vol. 46, n° 9, p. e14258, sept. 2022, doi: 10.1111/jfbc.14258.

[68] Y. Gao *et al.*, « Recombinant latcripin 11 of *Lentinula edodes* C91-3 suppresses the proliferation of various cancer cells », *Gene*, vol. 642, p. 212-219, févr. 2018, doi: 10.1016/j.gene.2017.10.080.

[69] S.-N. Yamashita *et al.*, « Down-regulating Effect of a Standardized Extract of Cultured *Lentinula*

- edodes mycelia on Cortactin in Prostate Cancer Cells Is Dependent on Malignant Potential », *Anticancer Res*, vol. 43, n° 3, p. 1159-1166, mars 2023, doi: 10.21873/anticancerres.16261.
- [70] S. R. U. Din *et al.*, « Latricipin-7A from *Lentinula edodes* C91-3 induces apoptosis, autophagy, and cell cycle arrest at G1 phase in human gastric cancer cells via inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling », *Eur J Pharmacol*, vol. 907, p. 174305, sept. 2021, doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174305.
- [71] M. A. Khan, M. Tania, R. Liu, et M. M. Rahman, « *Heridium erinaceus*: an edible mushroom with medicinal values », *J Complement Integr Med*, vol. 10, p. /j/jcim.2013.10.issue-1/jcim-2013-0001/jcim-2013-0001.xml, mai 2013, doi: 10.1515/jcim-2013-0001.
- [72] X.-Y. Wang, D.-D. Zhang, J.-Y. Yin, S.-P. Nie, et M.-Y. Xie, « Recent developments in *Heridium erinaceus* polysaccharides: extraction, purification, structural characteristics and biological activities », *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 59, n° sup1, p. S96-S115, 2019, doi: 10.1080/10408398.2018.1521370.
- [73] A. G. Gravina *et al.*, « *Heridium erinaceus*, a medicinal fungus with a centuries-old history: Evidence in gastrointestinal diseases », *World J Gastroenterol*, vol. 29, n° 20, p. 3048-3065, mai 2023, doi: 10.3748/wjg.v29.i20.3048.
- [74] Z. Cao *et al.*, « Enrichment Extraction and Activity Study of the Different Varieties of *Heridium erinaceus* against HCT-8 Colon Cancer Cells », *Molecules*, vol. 28, n° 17, p. 6288, août 2023, doi: 10.3390/molecules28176288.
- [75] Y. Zhang *et al.*, « *Antrodia cinnamomea* exerts an anti-hepatoma effect by targeting PI3K/AKT-mediated cell cycle progression in vitro and in vivo », *Acta Pharm Sin B*, vol. 12, n° 2, p. 890-906, févr. 2022, doi: 10.1016/j.apsb.2021.07.010.
- [76] J.-F. Chen *et al.*, « Proteomic analysis of *Antrodia Cinnamomea*-induced ER stress in liver cancer cells », *J Pharm Biomed Anal*, vol. 187, p. 113142, août 2020, doi: 10.1016/j.jpba.2020.113142.
- [77] Y.-S. Lin *et al.*, « *Antrodia cinnamomea* extract inhibits the proliferation of tamoxifen-resistant breast cancer cells through apoptosis and skp2/microRNAs pathway », *BMC Complement Altern Med*, vol. 18, n° 1, p. 152, mai 2018, doi: 10.1186/s12906-018-2204-y.
- [78] Y. Tan, M. Johnson, J. Zhou, Y. Zhao, M. A. Kamal, et X. Qu, « *Antrodia cinnamomea* Inhibits Growth and Migration of Lung Cancer Cells through Regulating p53-Bcl2 and MMPs Pathways », *Am J Chin Med*, vol. 48, n° 8, p. 1941-1953, 2020, doi: 10.1142/S0192415X20500974.
- [79] N. Zhang, Y. Liu, F.-Y. Tang, L.-Y. Yang, et J.-H. Wang, « Structural characterization and in vitro anti-colon cancer activity of a homogeneous polysaccharide from *Agaricus bisporus* », *Int J Biol Macromol*, vol. 251, p. 126410, août 2023, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.126410.
- [80] N. M. El-Deeb, O. M. Ibrahim, M. A. Mohamed, M. M. S. Farag, A. A. Farrag, et M. R. El-Aassar, « Alginate/κ-carrageenan oral microcapsules loaded with *Agaricus bisporus* polysaccharides

- MH751906 for natural killer cells mediated colon cancer immunotherapy », *Int J Biol Macromol*, vol. 205, p. 385-395, avr. 2022, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.02.058.
- [81] null Ankita Bhosale *et al.*, « Investigation on Antimicrobial, Antioxidant, and Anti-cancerous activity of Agaricus bisporus derived  $\beta$ -Glucan particles against cervical cancer cell line », *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, vol. 68, n° 9, p. 150-159, sept. 2022, doi: 10.14715/cmb/2022.68.9.24.
- [82] W. T. Ismaya, R. R. Tjandrawinata, et H. Rachmawati, « Lectins from the Edible Mushroom Agaricus bisporus and Their Therapeutic Potentials », *Molecules*, vol. 25, n° 10, p. 2368, mai 2020, doi: 10.3390/molecules25102368.
- [83] A. Latif, M. Issa Khan, A. Rakha, et J. Ali Khan, « Evaluating the therapeutic potential of white button mushroom (Agaricus bisporus) against DMBA-induced breast cancer in Sprague Dawley rats », *J Food Biochem*, vol. 45, n° 12, p. e13979, déc. 2021, doi: 10.1111/jfbc.13979.
- [84] G. Das *et al.*, « Cordyceps spp.: A Review on Its Immune-Stimulatory and Other Biological Potentials », *Front Pharmacol*, vol. 11, p. 602364, 2020, doi: 10.3389/fphar.2020.602364.
- [85] S. Narayanan *et al.*, « Medicinal Mushroom Supplements in Cancer: A Systematic Review of Clinical Studies », *Curr Oncol Rep*, vol. 25, n° 6, p. 569-587, juin 2023, doi: 10.1007/s11912-023-01408-2.
- [86] J. Wang, H. Chen, W. Li, et L. Shan, « Cordyceps acid alleviates lung cancer in nude mice », *J Biochem Mol Toxicol*, vol. 35, n° 3, p. e22670, mars 2021, doi: 10.1002/jbt.22670.
- [87] M. A. Khan et M. Tania, « Cordycepin and kinase inhibition in cancer », *Drug Discov Today*, vol. 28, n° 3, p. 103481, mars 2023, doi: 10.1016/j.drudis.2022.103481.
- [88] K. V. Krishna, R. S. Ulhas, et A. Malaviya, « Bioactive compounds from Cordyceps and their therapeutic potential », *Crit Rev Biotechnol*, p. 1-21, juill. 2023, doi: 10.1080/07388551.2023.2231139.
- [89] W. Qi *et al.*, « Cordyceps sinensis polysaccharide inhibits colon cancer cells growth by inducing apoptosis and autophagy flux blockage via mTOR signaling », *Carbohydr Polym*, vol. 237, p. 116113, juin 2020, doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116113.
- [90] J. Ginns, « Polypores of British Columbia (Fungi: Basidiomycota) ». Province of British Columbia, 2017.
- [91] B. Boulet, *Les champignons des arbres de l'est de l'Amérique du Nord. Les publications du Québec*. 2003.
- [92] Hobbs, Hobbs C R. 1995. *Medicinal mushrooms, pp 1–251. Botanica Press, Summertown, Tennessee.*
- [93] V. Ss et M. Pandey, « Physiological and cultivation requirements of Trametes versicolor, a medicinal mushroom to diversify Indian mushroom industry », *Indian Journal of Agricultural Sciences*, vol. 82, p. 672-675, août 2012, doi: 10.56093/ijas.v82i8.23047.

- [94] W. A. Elkhateeb, « Trametes Versicolor and Dictyophora Indusiata Champions of Medicinal Mushrooms », *OAJPR*, vol. 4, n° 1, 2020, doi: 10.23880/OAJPR-16000192.
- [95] K.-L. Wang *et al.*, « Structural characterization and anti-alcoholic liver injury activity of a polysaccharide from *Coriolus versicolor* mycelia », *Int J Biol Macromol*, vol. 137, p. 1102-1111, sept. 2019, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.06.242.
- [96] T. B. Ng, « A review of research on the protein-bound polysaccharide (polysaccharopeptide, PSP) from the mushroom *Coriolus versicolor* (Basidiomycetes: Polyporaceae) », *Gen Pharmacol*, vol. 30, n° 1, p. 1-4, janv. 1998, doi: 10.1016/s0306-3623(97)00076-1.
- [97] A. Awadasseid *et al.*, « Purification, characterization, and antitumor activity of a novel glucan from the fruiting bodies of *Coriolus Versicolor* », *PLoS One*, vol. 12, n° 2, p. e0171270, févr. 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0171270.
- [98] J. S. Zhang, W. W. Han, et Y. J. Pan, « [Studies on chemical structure of polysaccharide from fruit body of *Coriolus versicolor*] », *Yao Xue Xue Bao*, vol. 36, n° 9, p. 664-667, sept. 2001.
- [99] P. Łysakowska, A. Sobota, et A. Wirkijowska, « Medicinal Mushrooms: Their Bioactive Components, Nutritional Value and Application in Functional Food Production—A Review », *Molecules*, vol. 28, n° 14, p. 5393, juill. 2023, doi: 10.3390/molecules28145393.
- [100] N. G. Puttaraju, S. U. Venkateshaiah, S. M. Dharmesh, S. M. N. Urs, et R. Somasundaram, « Antioxidant activity of indigenous edible mushrooms », *J Agric Food Chem*, vol. 54, n° 26, p. 9764-9772, déc. 2006, doi: 10.1021/jf0615707.
- [101] R. M. Pop *et al.*, « Characterization of *Trametes versicolor*: Medicinal Mushroom with Important Health Benefits », *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, vol. 46, n° 2, p. 343-349, mars 2018, doi: 10.15835/nbha46211132.
- [102] W. Hsu, T. Hsu, F. Lin, Y. Cheng, et J. P. Yang, « Separation, purification, and  $\alpha$ -glucosidase inhibition of polysaccharides from *Coriolus versicolor* LH1 mycelia », *Carbohydr Polym*, vol. 92, n° 1, p. 297-306, janv. 2013, doi: 10.1016/j.carbpol.2012.10.001.
- [103] A. Bains, P. Chawla, S. Kaur, A. Najda, M. Fogarasi, et S. Fogarasi, « Bioactives from Mushroom: Health Attributes and Food Industry Applications », *Materials (Basel)*, vol. 14, n° 24, p. 7640, déc. 2021, doi: 10.3390/ma14247640.
- [104] K. Sułkowska-Ziaja, B. Muszyńska, K. Sałaciak, et A. Gawalska, « *Trametes versicolor* (L.) Lloyd as a source of biologically active compounds with a wide spectrum of action and application », *Postępy Fitoterapii*, août 2016, Consulté le: 2 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.czytelniamedyczna.pl/5818,trametes-versicolor-l-lloyd-jako-rldo-zwizklw-biologicznie-aktywnych-o-szerokim.html>
- [105] H. Ito, H. Hidaka, et M. Sugiura, « Effects of coriolan, an antitumor polysaccharide, produced

- by *Coriolus versicolor* Iwade », *Jpn J Pharmacol*, vol. 29, n° 6, p. 953-957, déc. 1979, doi: 10.1254/jjp.29.953.
- [106] C. Miyaji, Y. Ogawa, Y. Imajo, K. Imanaka, et S. Kimura, « Combination therapy of radiation and immunomodulators in the treatment of MM46 tumor transplanted in C3H/He mice », *Oncology*, vol. 40, n° 2, p. 115-119, 1983, doi: 10.1159/000225707.
- [107] K. Hirose *et al.*, « Cloning of sequences induced and suppressed by administration of PSK, antitumor protein-bound polysaccharide », *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 126, n° 2, p. 884-892, janv. 1985, doi: 10.1016/0006-291x(85)90268-2.
- [108] T. Nakajima, S. Ichikawa, S. Uchida, et T. Komada, « Effects of a protein-bound polysaccharide from a basidiomycetes against hepatocarcinogenesis induced by 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene in rats », *Clin Ther*, vol. 12, n° 5, p. 385-392, 1990.
- [109] M. R. Ricciardi *et al.*, « Preclinical Antileukemia Activity of Tramesan: A Newly Identified Bioactive Fungal Metabolite », *Oxid Med Cell Longev*, vol. 2017, p. 5061639, 2017, doi: 10.1155/2017/5061639.
- [110] L. Harhaji *et al.*, « Anti-tumor effect of *Coriolus versicolor* methanol extract against mouse B16 melanoma cells: in vitro and in vivo study », *Food Chem Toxicol*, vol. 46, n° 5, p. 1825-1833, mai 2008, doi: 10.1016/j.fct.2008.01.027.
- [111] E. Jiménez-Medina *et al.*, « The immunomodulator PSK induces in vitro cytotoxic activity in tumour cell lines via arrest of cell cycle and induction of apoptosis », *BMC Cancer*, vol. 8, p. 78, mars 2008, doi: 10.1186/1471-2407-8-78.
- [112] T. Hsieh, P. Wu, S. Park, et J. M. Wu, « Induction of cell cycle changes and modulation of apoptogenic/anti-apoptotic and extracellular signaling regulatory protein expression by water extracts of I'm-Yunity™ (PSP) », *BMC Complement Altern Med*, vol. 6, p. 30, sept. 2006, doi: 10.1186/1472-6882-6-30.
- [113] P. S. Chauhan, M. Kumarasamy, A. Sosnik, et D. Danino, « Enhanced Thermostability and Anticancer Activity in Breast Cancer Cells of Laccase Immobilized on Pluronic-Stabilized Nanoparticles », *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 11, n° 43, p. 39436-39448, oct. 2019, doi: 10.1021/acsami.9b11877.
- [114] C.-Y. Ho *et al.*, « *Coriolus versicolor* (Yunzhi) extract attenuates growth of human leukemia xenografts and induces apoptosis through the mitochondrial pathway », *Oncol Rep*, vol. 16, n° 3, p. 609-616, sept. 2006.
- [115] M. Pawlikowska, J. Piotrowski, T. Jędrzejewski, W. Kozak, A. T. Slominski, et A. A. Brożyna, « *Coriolus versicolor*-derived protein-bound polysaccharides trigger the caspase-independent cell death pathway in amelanotic but not melanotic melanoma cells », *Phytother Res*, vol. 34, n° 1, p. 173-183,

janv. 2020, doi: 10.1002/ptr.6513.

[116] Y. Kobayashi, K. Kariya, K. Saigenji, et K. Nakamura, « Enhancement of anti-cancer activity of cisdiaminedichloroplatinum by the protein-bound polysaccharide of *Coriolus versicolor* QUEL (PS-K) in vitro », *Cancer Biother*, vol. 9, n° 4, p. 351-358, 1994, doi: 10.1089/cbr.1994.9.351.

[117] N. Hirahara, T. Edamatsu, A. Fujieda, M. Fujioka, T. Wada, et Y. Tajima, « Protein-bound polysaccharide-K induces apoptosis via mitochondria and p38 mitogen-activated protein kinase-dependent pathways in HL-60 promyelomonocytic leukemia cells », *Oncol Rep*, vol. 30, n° 1, p. 99-104, juill. 2013, doi: 10.3892/or.2013.2412.

[118] N. Hirahara, T. Edamatsu, A. Fujieda, M. Fujioka, T. Wada, et Y. Tajima, « Protein-bound polysaccharide-K (PSK) induces apoptosis via p38 mitogen-activated protein kinase pathway in promyelomonocytic leukemia HL-60 cells », *Anticancer Res*, vol. 32, n° 7, p. 2631-2637, juill. 2012.

[119] N. Hirahara *et al.*, « Protein-bound polysaccharide-K (PSK) induces apoptosis and inhibits proliferation of promyelomonocytic leukemia HL-60 cells », *Anticancer Res*, vol. 31, n° 9, p. 2733-2738, sept. 2011.

[120] D. Wang, N. Lou, et X. Li, « Effect of *Coriolus Versicolor* Polysaccharide-B on the Biological Characteristics of Human Esophageal Carcinoma Cell Line Eca109 », *Cancer Biol Med*, vol. 9, n° 3, p. 164-167, sept. 2012, doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2012.03.002.

[121] F. Zeng *et al.*, « Molecular characterization of *Coriolus versicolor* PSP-induced apoptosis in human promyelotic leukemic HL-60 cells using cDNA microarray », *Int J Oncol*, vol. 27, n° 2, p. 513-523, août 2005.

[122] T.-C. Hsieh et J. M. Wu, « Regulation of cell cycle transition and induction of apoptosis in HL-60 leukemia cells by the combination of *Coriolus versicolor* and *Ganoderma lucidum* », *Int J Mol Med*, vol. 32, n° 1, p. 251-257, juill. 2013, doi: 10.3892/ijmm.2013.1378.

[123] Mirza Mansoor R. *et al.*, « Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 375, n° 22, p. 2154-2164, 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1611310.

[124] Fizazi Karim *et al.*, « Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer », *New England Journal of Medicine*, vol. 388, n° 8, p. 719-732, févr. 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2214676.

[125] K. P.-Y. Hui, W.-H. Sit, et J. M.-F. Wan, « Induction of S phase cell arrest and caspase activation by polysaccharide peptide isolated from *Coriolus versicolor* enhanced the cell cycle dependent activity and apoptotic cell death of doxorubicin and etoposide, but not cytarabine in HL-60 cells », *Oncol Rep*, vol. 14, n° 1, p. 145-155, juill. 2005.

[126] T. Kataoka, F. Oh-hashi, S. Tsukagoshi, et Y. Sakurai, « Enhanced induction of immune resistance by concanavalin A-bound L1210 vaccine and an immunopotentiator prepared from *Coriolus*



versicolor », *Cancer Res*, vol. 37, n° 12, p. 4416-4419, déc. 1977.

[127] H. Mori *et al.*, « Effect of immunostimulants and antitumor agents on tumor necrosis factor (TNF) production », *Int J Immunopharmacol*, vol. 9, n° 8, p. 881-892, 1987, doi: 10.1016/0192-0561(87)90004-x.

[128] Z. M. Qian, M. F. Xu, et P. L. Tang, « Polysaccharide peptide (PSP) restores immunosuppression induced by cyclophosphamide in rats », *Am J Chin Med*, vol. 25, n° 1, p. 27-35, 1997, doi: 10.1142/S0192415X97000068.

[129] Y. Kohgo *et al.*, « Improved recovery of myelosuppression following chemotherapy in mice by combined administration of PSK and various cytokines », *Acta Haematol*, vol. 92, n° 3, p. 130-135, 1994, doi: 10.1159/000204202.

[130] T. Fujii *et al.*, « Effect of PSK on prohibited immunity of splenectomized mice », *Anticancer Res*, vol. 7, n° 4B, p. 845-848, 1987.

[131] K. Matsunaga, I. Morita, Y. Oguchi, T. Fujii, C. Yoshikumi, et K. Nomoto, « Restoration of immune responsiveness by a biological response modifier, PSK, in aged mice bearing syngeneic transplantable tumor », *J Clin Lab Immunol*, vol. 24, n° 3, p. 143-149, nov. 1987.

[132] K. Matsunaga, I. Morita, Y. Oguchi, T. Fujii, C. Yoshikumi, et K. Nomoto, « [Competitive effect of PSK against the immunosuppressive effect induced in the sera of mice bearing syngeneic tumors] », *Gan To Kagaku Ryoho*, vol. 13, n° 12, p. 3461-3467, déc. 1986.

[133] K. Matsunaga, I. Morita, Y. Oguchi, T. Fujii, C. Yoshikumi, et K. Nomoto, « [Restoration of immunologic responsiveness by PSK in tumor-bearing animals] », *Gan To Kagaku Ryoho*, vol. 13, n° 12, p. 3468-3475, déc. 1986.

[134] K. Matsunaga, I. Morita, Y. Oguchi, T. Fujii, C. Yoshikumi, et K. Nomoto, « [Restoration of depressed immune responses by PSK in C3H/He mice bearing the syngeneic X5563 tumor] », *Gan To Kagaku Ryoho*, vol. 13, n° 12, p. 3453-3460, déc. 1986.

[135] T. Hattori, Y. Hamai, T. Ikeda, W. Takiyama, T. Hirai, et Y. Miyoshi, « Survival time of tumor-bearing rats as related to operative stress and immunopotentiators », *Jpn J Surg*, vol. 12, n° 2, p. 143-147, 1982, doi: 10.1007/BF02469383.

[136] P. Mayer et J. Drews, « The effect of a protein-bound polysaccharide from *Coriolus versicolor* on immunological parameters and experimental infections in mice », *Infection*, vol. 8, n° 1, p. 13-21, 1980, doi: 10.1007/BF01677393.

[137] X. Y. Li, J. F. Wang, P. P. Zhu, L. Liu, J. B. Ge, et S. X. Yang, « Immune enhancement of a polysaccharides peptides isolated from *Coriolus versicolor* », *Zhongguo Yao Li Xue Bao*, vol. 11, n° 6, p. 542-545, nov. 1990.

[138] M. Pawlikowska, T. Jędrzejewski, J. Piotrowski, et W. Kozak, « Fever-range hyperthermia

- inhibits cells immune response to protein-bound polysaccharides derived from *Coriolus versicolor* extract », *Mol Immunol*, vol. 80, p. 50-57, déc. 2016, doi: 10.1016/j.molimm.2016.10.013.
- [139] M. Kowalczywska, J. Piotrowski, T. Jędrzejewski, et W. Kozak, « Polysaccharide peptides from *Coriolus versicolor* exert differential immunomodulatory effects on blood lymphocytes and breast cancer cell line MCF-7 in vitro », *Immunol Lett*, vol. 174, p. 37-44, juin 2016, doi: 10.1016/j.imlet.2016.04.010.
- [140] X. W. Mao, J. O. Archambeau, et D. S. Gridley, « Immunotherapy with low-dose interleukin-2 and a polysaccharopeptide derived from *Coriolus versicolor* », *Cancer Biother Radiopharm*, vol. 11, n° 6, p. 393-403, déc. 1996, doi: 10.1089/cbr.1996.11.393.
- [141] T. Jędrzejewski, M. Pawlikowska, J. Piotrowski, et W. Kozak, « Protein-bound polysaccharides from *Coriolus versicolor* attenuate LPS-induced synthesis of pro-inflammatory cytokines and stimulate PBMCs proliferation », *Immunol Lett*, vol. 178, p. 140-147, oct. 2016, doi: 10.1016/j.imlet.2016.08.013.
- [142] B. K. Sekhon *et al.*, « PSP activates monocytes in resting human peripheral blood mononuclear cells: immunomodulatory implications for cancer treatment », *Food Chem*, vol. 138, n° 4, p. 2201-2209, juin 2013, doi: 10.1016/j.foodchem.2012.11.009.
- [143] Z. Wang, B. Dong, Z. Feng, S. Yu, et Y. Bao, « A study on immunomodulatory mechanism of Polysaccharopeptide mediated by TLR4 signaling pathway », *BMC Immunol*, vol. 16, p. 34, juin 2015, doi: 10.1186/s12865-015-0100-5.
- [144] K. W. Tsang *et al.*, « *Coriolus versicolor* polysaccharide peptide slows progression of advanced non-small cell lung cancer », *Respir Med*, vol. 97, n° 6, p. 618-624, juin 2003, doi: 10.1053/rmed.2003.1490.
- [145] S. Yang, T. Zhuang, Y. Si, K. Qi, et J. Zhao, « *Coriolus versicolor* mushroom polysaccharides exert immunoregulatory effects on mouse B cells via membrane Ig and TLR-4 to activate the MAPK and NF- $\kappa$ B signaling pathways », *Mol Immunol*, vol. 64, n° 1, p. 144-151, mars 2015, doi: 10.1016/j.molimm.2014.11.007.
- [146] B. K. Sekhon *et al.*, « Evaluation of Selected Immunomodulatory Glycoproteins as an Adjunct to Cancer Immunotherapy », *PLoS One*, vol. 11, n° 1, p. e0146881, janv. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0146881.
- [147] M. M. Yang, Z. Chen, et J. S. Kwok, « The anti-tumor effect of a small polypeptide from *Coriolus versicolor* (SPCV) », *Am J Chin Med*, vol. 20, n° 3-4, p. 221-232, 1992, doi: 10.1142/S0192415X92000230.
- [148] W. Li *et al.*, « Immunomodulatory effects of polysaccharopeptide (PSP) in human PBMC through regulation of TRAF6/TLR immunosignal-transduction pathways », *Immunopharmacol Immunotoxicol*, vol. 32, n° 4, p. 576-584, déc. 2010, doi: 10.3109/08923971003586876.

- [149] A. L. Engel *et al.*, « Protein-bound polysaccharide activates dendritic cells and enhances OVA-specific T cell response as vaccine adjuvant », *Immunobiology*, vol. 218, n° 12, p. 1468-1476, déc. 2013, doi: 10.1016/j.imbio.2013.05.001.
- [150] C. Y. Ho *et al.*, « Differential effect of *Coriolus versicolor* (Yunzhi) extract on cytokine production by murine lymphocytes in vitro », *Int Immunopharmacol*, vol. 4, n° 12, p. 1549-1557, nov. 2004, doi: 10.1016/j.intimp.2004.07.021.
- [151] Y.-C. Kuan, Y.-J. Wu, C.-L. Hung, et F. Sheu, « *Trametes versicolor* Protein YZP Activates Regulatory B Lymphocytes – Gene Identification through De Novo Assembly and Function Analysis in a Murine Acute Colitis Model », *PLoS One*, vol. 8, n° 9, p. e72422, sept. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0072422.
- [152] H. Lu *et al.*, « TLR2 agonist PSK activates human NK cells and enhances the anti-tumor effect of HER2-targeted monoclonal antibody therapy », *Clin Cancer Res*, vol. 17, n° 21, p. 6742-6753, nov. 2011, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1142.
- [153] A. Awadasseid *et al.*, « Effect of *Coriolus versicolor* glucan on the stimulation of cytokine production in sarcoma-180-bearing mice », *Biomed Rep*, vol. 7, n° 6, p. 567-572, déc. 2017, doi: 10.3892/br.2017.999.
- [154] M. S. Hyder et S. D. Dutta, « Mushroom-derived polysaccharides as antitumor and anticancer agent: A concise review », *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, vol. 35, p. 102085, août 2021, doi: 10.1016/j.bcab.2021.102085.
- [155] K. Asai *et al.*, « PSK and OK-432-induced immunomodulation of inducible nitric oxide (NO) synthase gene expression in mouse peritoneal polymorphonuclear leukocytes and NO-mediated cytotoxicity », *Immunopharmacol Immunotoxicol*, vol. 22, n° 2, p. 221-235, mai 2000, doi: 10.3109/08923970009016417.
- [156] K.-W. Luo *et al.*, « In vivo and in vitro anti-tumor and anti-metastasis effects of *Coriolus versicolor* aqueous extract on mouse mammary 4T1 carcinoma », *Phytomedicine*, vol. 21, n° 8-9, p. 1078-1087, 2014, doi: 10.1016/j.phymed.2014.04.020.
- [157] J. C. K. Ho, M. A. Konerding, A. Gaumann, M. Groth, et W. K. Liu, « Fungal polysaccharopeptide inhibits tumor angiogenesis and tumor growth in mice », *Life Sci*, vol. 75, n° 11, p. 1343-1356, juill. 2004, doi: 10.1016/j.lfs.2004.02.021.
- [158] Y. Kobayashi, K. Kariya, K. Saigenji, et K. Nakamura, « Oxidative stress relief for cancer-bearing hosts by the protein-bound polysaccharide of *Coriolus versicolor* QUEL with SOD mimicking activity », *Cancer Biother*, vol. 9, n° 1, p. 55-62, 1994, doi: 10.1089/cbr.1994.9.55.
- [159] W. S. Wei *et al.*, « Effects of *Coriolus versicolor* polysaccharides on superoxide dismutase activities in mice », *Zhongguo Yao Li Xue Bao*, vol. 17, n° 2, p. 174-178, mars 1996.

- [160] X. Li, P. Chen, P. Zhang, Y. Chang, M. Cui, et J. Duan, « Protein-Bound  $\beta$ -glucan from *Coriolus Versicolor* has Potential for Use Against Obesity », *Mol Nutr Food Res*, vol. 63, n° 7, p. e1801231, avr. 2019, doi: 10.1002/mnfr.201801231.
- [161] H.-M. Xian *et al.*, « *Coriolus versicolor* aqueous extract ameliorates insulin resistance with PI3K/Akt and p38 MAPK signaling pathways involved in diabetic skeletal muscle », *Phytother Res*, vol. 32, n° 3, p. 551-560, mars 2018, doi: 10.1002/ptr.6007.
- [162] K. Wang, Z. Wang, R. Cui, et H. Chu, « Polysaccharopeptide from *Trametes versicolor* blocks inflammatory osteoarthritis pain-morphine tolerance effects via activating cannabinoid type 2 receptor », *Int J Biol Macromol*, vol. 126, p. 805-810, avr. 2019, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.212.
- [163] B. O. Lim, « *Coriolus versicolor* suppresses inflammatory bowel disease by Inhibiting the expression of STAT1 and STAT6 associated with IFN- $\gamma$  and IL-4 expression », *Phytother Res*, vol. 25, n° 8, p. 1257-1261, août 2011, doi: 10.1002/ptr.3378.
- [164] S. Gong *et al.*, « Involvement of interleukin-2 in analgesia produced by *Coriolus versicolor* polysaccharide peptides », *Zhongguo Yao Li Xue Bao*, vol. 19, n° 1, p. 67-70, janv. 1998.
- [165] Y. Wang *et al.*, « *Coriolus versicolor* alleviates diabetic cardiomyopathy by inhibiting cardiac fibrosis and NLRP3 inflammasome activation », *Phytother Res*, vol. 33, n° 10, p. 2737-2748, oct. 2019, doi: 10.1002/ptr.6448.
- [166] M. Pramudya et S. P. A. Wahyuningsih, « Immunomodulatory potential of polysaccharides from *Coriolus versicolor* against intracellular bacteria *Neisseria gonorrhoeae* », *Vet World*, vol. 12, n° 6, p. 735-739, juin 2019, doi: 10.14202/vetworld.2019.735-739.
- [167] C. A. WENNER, M. R. MARTZEN, H. LU, M. R. VERNERIS, H. WANG, et J. W. SLATON, « Polysaccharide-K augments docetaxel-induced tumor suppression and antitumor immune response in an immunocompetent murine model of human prostate cancer », *Int J Oncol*, vol. 40, n° 4, p. 905-913, déc. 2011, doi: 10.3892/ijo.2011.1292.
- [168] S. Y. Hor, M. Ahmad, E. Farsi, C. P. Lim, M. Z. Asmawi, et M. F. Yam, « Acute and subchronic oral toxicity of *Coriolus versicolor* standardized water extract in Sprague-Dawley rats », *J Ethnopharmacol*, vol. 137, n° 3, p. 1067-1076, oct. 2011, doi: 10.1016/j.jep.2011.07.007.
- [169] L. de J. Salinas-Solis, J. C. Gaytan-Oyarzun, et P. Octavio-Aguilar, « Detection of Mitogenic and Genotoxic Effects of the Turkey Tail Medicinal Mushroom (*Trametes versicolor*, Agaricomycetes) Extracts from Mexico on Human Lymphocyte Cultures », *Int J Med Mushrooms*, vol. 25, n° 12, p. 33-41, 2023, doi: 10.1615/IntJMedMushrooms.2023050464.
- [170] K. Pilkington, L. S. Wieland, L. Teng, X. Y. Jin, D. Storey, et J. P. Liu, « *Coriolus (Trametes) versicolor* mushroom to reduce adverse effects from chemotherapy or radiotherapy in people with colorectal cancer », *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2022, n° 11, 2022, doi:

10.1002/14651858.cd012053.pub2.

[171] G. ITO *et al.*, « Correlation between efficacy of PSK postoperative adjuvant immunochemotherapy for gastric cancer and expression of MHC class I », *Exp Ther Med*, vol. 3, n° 6, p. 925-930, juin 2012, doi: 10.3892/etm.2012.537.

[172] Y. Chang *et al.*, « Preclinical and Clinical Studies of Coriolus versicolor Polysaccharopeptide as an Immunotherapeutic in China », *Discovery Medicine*, vol. 23, n° 127, p. 207-219, avr. 2017.

[173] W. L. Y. Eliza, C. K. Fai, et L. P. Chung, « Efficacy of Yun Zhi (Coriolus versicolor) on survival in cancer patients: systematic review and meta-analysis », *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, vol. 6, n° 1, p. 78-87, janv. 2012, doi: 10.2174/187221312798889310.

[174] L. Zhong, P. Yan, W. C. Lam, L. Yao, et Z. Bian, « Coriolus Versicolor and Ganoderma Lucidum Related Natural Products as an Adjunct Therapy for Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials », *Front Pharmacol*, vol. 10, p. 703, juill. 2019, doi: 10.3389/fphar.2019.00703.

[175] *Règlement (CE) n° 258/97 du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 1997 relatif aux nouveaux aliments et aux nouveaux ingrédients alimentaires*, vol. 043. 1997. Consulté le: 30 avril 2024.

[En ligne]. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/1997/258/oj/fra>