

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 9 Juillet 2019**

**Par M Raphael BETBEDER**

---

Propriétés pharmacologiques de  
*Grifola frondosa* : mythe ou réalité ?

---

**Membres du jury :**

**Président :** Régis Courtecuisse, professeur à l'université de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Stéphane Welti, Maitre de conférences à l'université de Lille

**Assesseur :** Omar Smaoui, Docteur en pharmacie de l'université de Lille



## **Faculté de Pharmacie de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe : SAVINA	Marie-Dominique

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK

Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL

M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie

Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie

M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

## Remerciements

*J'adresse mes remerciements à mon directeur de thèse, le Docteur Stéphane Welti, maître de conférences à la faculté des sciences pharmaceutiques de Lille pour son soutien et son aide.*

*Je remercie tout le personnel de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Lille m'ayant accueilli et formé durant tout mon parcours au sein de l'Université.*

*Je remercie aussi tout le personnel de la Pharmacie des Olympiades pour m'avoir soutenu et encouragé pendant mon passage, de Florence à Marianne.*

*Je remercie également ma famille pour son soutien indéfectible et notamment ma grand-mère m'ayant hébergé durant la durée de cette rédaction.*

*Je remercie également Justine pour son aide précieuse.*

## TABLE DES MATIERES

Table des illustration.....	15
Index des tables .....	15
Glossaire.....	16
INTRODUCTION.....	1
I. <i>GRIFOLA FRONDOSA</i> (Dicks. : Fr.) S.F. Gray : partie descriptive .....	3
B. Généralités et classification.....	3
1. Définition du champignon :.....	3
2. Classification.....	4
C. Description taxinomique .....	7
1. Description macroscopique .....	7
2. Observation microscopique : .....	8
D. Ecologie.....	9
1. Répartition.....	9
2. <i>Grifola frondosa</i> , une espèce menacée .....	9
E. Intérêt nutritionnel.....	10
1. Composition nutritionnelle .....	10
2. Propriétés culinaires et gastronomiques du <i>G. frondosa</i> (ou Maitake) .....	13
II. <i>Grifola frondosa</i> et complément alimentaire .....	15
A) Préambule.....	15
B) Présentation des compléments alimentaires à base de Maitake ou <i>G. frondosa</i> .....	15
1. Présentation .....	15
2. Commentaires .....	16
3. Questions .....	17
C) <i>Grifola frondosa</i> : une espèce rare très demandée !.....	18
1. Culture sur lit extérieur .....	18
2. Culture en bouteille.....	19
2. Culture en sac.....	19
D) <i>Grifola frondosa</i> et / ou Maitake ?.....	21
1. Problème de la désignation.....	21
2. Notion de vicariance .....	22
E. PROBLEMES D'IDENTIFICATION LIES A LA FORME COMMERCIALISÉE.....	24

F.	Problèmes relatifs aux allégations de santé du Maitake .....	24
1.	Allégations santé et règlement .....	24
	Allégations santé et Maitake.....	25
2.	.....	25
3.	Origine des sources considérant les vertus thérapeutiques du Maitake .....	25
4.	Les bases de la médecine traditionnelle chinoise (MTC) .....	27
5.	Exportation de la médecine traditionnelle chinoise en Europe .....	28
III.	LES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DE <i>GRIFOLA FRONDOSA</i> .....	29
	<b>A. Schéma général de production et description des fractions polysaccharidiques de <i>G. frondosa</i></b> .....	30
1.	Les fractions D / MD et Maitake Pro4X©.....	31
2.	La fraction YM-2A.....	31
3.	Le Grifolan : .....	32
4.	Le MaitakeGold 404 (MTG404) .....	32
5.	La fraction GFP-A.....	32
6.	Le Grifolaone A :.....	33
7.	La fraction SX : .....	33
	C'est une fraction soluble du Maitake entier réduit en poudre qui contient une glycoprotéine de 20.000 Daltons (Preuss <i>et al.</i> , 2010). Les modalités d'obtention de la fraction SX sont celles présentées sur la figure 10. ....	33
	<b>B. Les propriétés des différents extraits</b> .....	33
1.	Anticancéreuse :.....	33
2.	Antioxydante .....	37
3.	Immunomodulatrice .....	38
4.	Hypoglycémiante :.....	42
5.	Hypocholestérolémiante :.....	43
6.	Hypotensive.....	46
7.	Antifongique.....	47
C.	Controverse de l'activité polysaccharidique .....	47
IV.	conclusion.....	49
	Table des annexes.....	1
	Annexe I : Classification des êtres vivants .....	I
	Annexe II : le réactif de Melzer , .....	II
	Annexe III : Nouvelle classification de <i>Grifola Frondosa</i> proposée par Justo (2017) .....	III

Annexe IV : Teneur en 5' nucléotides de *Grifola frondosa*, dans son corps, du mycélium, la farine fermentée et seule selon Huang *et al.* 2011. ....IV

## TABLE DES ILLUSTRATION

<b>Figure 1</b> : schéma récapitulatif d'un champignon (Wikipédia, 2019).....	3
<b>Figure 2</b> : Photographie de <i>Grifola frondosa</i> (Caspar S, 2019) .....	4
<b>Figure 3</b> : Photo de <i>Inonotus radiatus</i> par Christophe Lécuru (marais du Romelaère - 26/10/2004 - 62), exemple de champignon dimidié. ....	5
<b>Figure 4</b> : Photo de Jules Cimon de <i>Cerioporus leptcephalus</i> (Jacq, Zmitr 2019), exemple de champignon stipité. ....	5
<b>Figure 5</b> : Photo de <i>Ceraceomyces sublaevis</i> , exemple de champignon résupiné (Wikipédia, 2019) .....	6
<b>Figure 6</b> : Dessin d'une observation microscopique de <i>Grifola frondosa</i> (Gilbertson;1993) ....	8
<b>Figure 7</b> : les catégories UICN relatives au niveau de danger d'extinction d'une espèce.....	10
<b>Figure 8</b> : Photo de shiitake (source Wikipedia) .....	12
<b>Figure 9</b> : Photographie du recueil de Shennong Bencao Jin (Wikipédia, 2019).....	29
<b>Figure 10</b> : Méthodes d'extraction de différentes fractions de <i>Grifola Frondosa</i> .....	30
<b>Figure 11</b> : Structure de la fraction MD .....	31
<b>Figure 12</b> : Importance de P53 dans la régulation du cycle cellulaire (Wikipédia, 2019) .....	35
<b>Figure 13</b> : Action immunomodulatrices et anticancéreuses des polysaccharides de <i>Grifola Frondosa</i> .....	41
<b>Figure 14</b> : Modification de l'expression des gènes par une fraction séchée de <i>Grifola frondosa</i> .....	45
<b>Figure 15</b> : Plaque de Preyer, illustration des mécanismes d'entrée de nutriments au niveau de la barrière intestinale.....	49

## INDEX DES TABLES

<b>Tableau 1</b> : Comparaison des apports micro-nutritionnels de différents champignons : <i>Grifola frondosa</i> , <i>Lentinula edodes</i> et le champignon de paris. (Stott and Mohammed, 2004 ; ANSES, 2019) .....	12
<b>Tableau 2</b> : Liste non exhaustive de compléments alimentaires contenant du <i>Grifola frondosa</i> .....	15
<b>Tableau 3</b> : Paramètres pour la culture en bouteilles de <i>Grifola frondosa</i> (Montoya <i>et al.</i> , 2008) .....	21
<b>Tableau 4</b> : Récapitulatif des études montrant un effet anti cancéreux de <i>G. frondosa</i> .....	36
<b>Tableau 5</b> : Récapitulatif des études montrant un effet anti oxydant de <i>G. frondosa</i> .....	38
<b>Tableau 6</b> : Récapitulatif des études montrant un effet immunomodulateur de <i>G. frondosa</i> .....	41
<b>Tableau 7</b> : Récapitulatif des études montrant un effet anti diabétique de <i>G. frondosa</i> .....	43
<b>Tableau 8</b> : Récapitulatif des études montrant un effet hypocholestérolémiant de <i>G. frondosa</i> .....	45
<b>Tableau 9</b> : Récapitulatif de l'effet anti hypertenseur de <i>G. frondosa</i> .....	46

## GLOSSAIRE

**Adaptogène** : Substance permettant au corps de réagir plus facilement au stress.

**Baside** : Une baside est le siège de la reproduction des champignons homobasidiomycètes, d'où le nom de Basidiomycètes donné à un groupe plus étendu. C'est une cellule spécialisée et terminée par un nombre variable de pointes (stérigmates), portant chacune une spore nommée basidiospore.

**Basidiome** : Agrégat reproductif des basidiomycètes

**Basidiomycota** : Embranchement du règne des champignons ; ils possèdent leurs spores à l'extrémité de cellules spécialisées sont appelés en général : « champignons à chapeaux »

**Cystide** : La cystide est une cellule stérile renflée localisée entre les basides dans l'hyménium, et constituée par l'article terminal d'une hyphe. C'est une sorte de vessie.  
Hyphe : Filament constitutif du mycélium des champignons supérieurs et lichens.

**Dimidié** : Se dit du chapeau qui n'est qu'à moitié développé (forme de demi-cercle), et attaché latéralement au support.

**Métabolome** : Le métabolome est constitué par l'ensemble des petites molécules, les métabolites, tels que les intermédiaires métaboliques, les hormones et autres molécules signal ainsi que les métabolites secondaires, qui peuvent être trouvées dans un échantillon biologique.

**Résupiné** : Se dit d'un champignon dont la surface stérile (chapeau) est fixée à l'envers sur son substrat et la surface fertile (hyménium) tournée vers l'extérieur.

**Sporocarpe** : Partie du champignon portant les spores, cette partie n'est pas essentielle à la reproduction, mais participe à la protection.

**Stipité** : Un champignon qui a le chapeau stipité, a son chapeau porté par un pied.

## INTRODUCTION

De tous temps, les champignons ont été utilisés par les hommes soit pour bénéficier de leurs vertus nutritives ou médicinales soit à des fins spirituelles ou chamaniques.

L'une des preuves les plus flagrantes de cette utilisation ancestrale est l'homme de Ötzi, un corps datant de 5000 ans retrouvé piégé et momifié dans la glace, à côté duquel furent retrouvés 2 espèces différentes de champignons : "*Fomes fomentarius* ou amadouvier utilisé selon Peintner & Pöder (2000) comme 'allume feu' et *Piptoporus betulinus* ou polypore du bouleau probablement utilisé en infusion pour ses propriétés gastro-intestinales (Grienke et al., 2014).

On retrouve également des vestiges artistiques ou d'œuvres picturales suggérant l'utilisation enthéogène de certains champignons en Asie Centrale et Sibérie pour l'Amanite tue-mouches, ou en Amérique centrale chez les Mayas, Aztèques et Zapotèques pour les psilocybes, strophaires et *Panaeolus* (Heim et al., 1962).

Derrière ces exemples déjà bien connus de la communauté scientifique spécialisée, d'autres champignons, moins connus, attestent également de cette utilisation ancestrale

C'est le cas de *Grifola frondosa* ou Maitake dans sa désignation japonaise, dont les propriétés culinaires réputées sont accompagnées de légendes festives. La tradition rapporte, en effet, des « danses de joie » consécutives à sa découverte et sa récolte. Ce rare champignon, que l'on désignait 'dancing mushroom' s'échangeait, en effet, contre une forte somme d'argent et repartait le plus souvent aux mains des plus fortunés. L'autre interprétation de cette désignation résulterait de la forme du Maitake qui rappelle celle du papillon en vol. Les autres désignations telles que : « poule des bois », « polypore en touffe » mais aussi « roi des champignons » conservent le caractère bucolique des désignations vernaculaires.

Les premières traces écrites concernant le Maitake remontent à l'antiquité. Elles apparaissaient dans le plus vieil ouvrage chinois écrit au 1<sup>er</sup> siècle après J.C. Le Shennong Bencao Jing, comme on le désignait en référence au héros Shennong de la mythologie chinoise, était consacré aux drogues végétales animales et minérales. Bien qu'il soit aujourd'hui disparu, ses nombreuses reproductions du moyen âge et de la renaissance traduisent encore l'intérêt des pays asiatique, notamment la Chine, pour les champignons.

La première partie de ce mémoire de thèse, plutôt descriptive, sera, entre autres, consacrée à la taxinomie et à la classification phylogénétique de *Grifola frondosa*. Nous nous intéresserons, de plus, à l'écologie de cette espèce, ce qui donnera l'occasion de mentionner le caractère vulnérable et, pour certains pays, les menaces d'extinction qui pèsent sur cette espèce.

Dans une deuxième partie, nous verrons que la commercialisation de compléments alimentaires à base de *Grifola frondosa* suscite de nombreuses questions.

- Face aux menaces d'extinction, la commercialisation à outrance ne risque-t-elle pas d'aggraver la situation actuelle de cette espèce ? De quels moyens, les industriels disposent-ils pour contourner ce problème ?
- Ensuite, les différentes appellations de cette espèce, qu'elles soient d'ordre vernaculaire ou bien celle qui répond aux règles fixées par le code de nomenclature botanique ne risquent-elles d'entraîner des confusions d'identité ?
- Enfin, sur quel fondement ou savoir traditionnel se basent les compléments alimentaires pour justifier les allégations de santé attribuées au Maitake ?

La dernière partie sera consacrée aux activités pharmacologiques du Maitake ou *G. frondosa*.

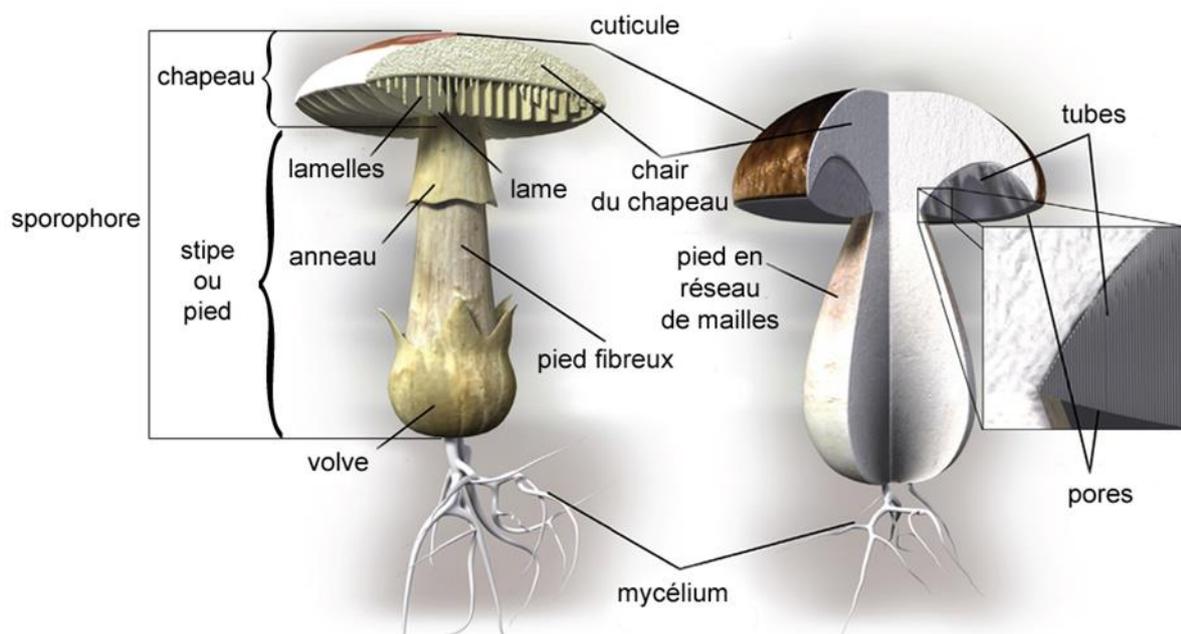
Avec l'appui d'une synthèse bibliographique effectuée sur le *G. frondosa* et ses propriétés pharmacologiques, nous apporterons ici quelques éléments qui permettront peut-être de répondre à la question : « Les propriétés thérapeutiques de *Grifola frondosa* relèvent-elles du mythe ou de la réalité ? »

# I. GRIFOLA FRONDOSA (DICKS. : FR.) S.F. GRAY : PARTIE DESCRIPTIVE

## B. GENERALITES ET CLASSIFICATION

### 1. Définition du champignon :

Les champignons (**Fig 1**) sont des **eucaryotes** pluricellulaires ou unicellulaires. Ce terme collectif englobe à la fois les *Fungi* actuels (ou mycètes) mais aussi les *oomycètes*, les *chytridiomycètes* et les *mycétozoaires* (autrefois considérés comme « champignons » mais aujourd'hui exclus du règne des *Fungi*). Les cellules des *Fungi* sont pourvues d'une paroi **chitineuse** ; elles sont immobiles et se nourrissent par la libération vers l'extérieur d'un arsenal enzymatique dont la finalité est d'obtenir des nutriments facilement absorbables. On dit qu'ils sont **absorbotrophes**. La cellule ou les cellules sont dépourvues de chlorophylles et/ou de plastides car ces organismes sont **hétérotrophes** vis-à-vis du carbone. Leur appareil végétatif est ramifié, micro



scopique et **diffus** dans le substrat. Enfin, les **spores** de la reproduction sexuée n'ont pas de flagelles en général. Toutes ces caractéristiques, font des champignons un règne à part.

Figure 1 : schéma récapitulatif d'un champignon (Wikipédia, 2019)

Le sporophore est l'appareil de reproduction des champignons, il va se développer pour permettre de disperser les spores et n'est présent que durant cette période. Le mycélium, qui constitue l'appareil végétatif du champignon, est microscopique, ramifié et diffus, enfoui dans le substrat. La structure habituelle des sporophores des champignons se compose d'un seul pied surmonté par un chapeau comme ci-dessus. *Grifola frondosa*, quant à lui, est une

association de plusieurs pieds, soudés à la base, dont les terminaisons élargies en chapeaux vont s'imbriquer pour former une grande masse qui pour certains évoque un rassemblement de papillons (**Fig. 2**).



Figure 2: Photographie de *Grifola Frondosa* (Caspar S, 2019)

## 2. Classification

Selon la classification proposée par Mycobank, *Grifola Frondosa* est un champignon dont la position systématique est la suivante :

<u>Règne</u>	Fungi
<u>Embranchement</u>	Basidiomycota
<u>Classe</u>	Agaricomycetes
<u>Ordre</u>	Polyporales
<u>Famille</u>	Fomitopsidaceae
<u>Genre</u>	<i>Grifola</i>
<u>Espèce</u>	<i>Grifola frondosa</i>

### ❖ Règne

Il existe plusieurs règnes pour classer les êtres vivants : règne Animal, règne Végétal, règne Fongique, règne Protiste et règne Procaryote. *Grifola frondosa* fait partie du règne fongique car il correspond à la définition d'un champignon (Voir Annexe I).

### ❖ L'embranchement

Il est ensuite classé dans l'embranchement des *Basidiomycota*, car ses spores sont produites aux extrémités des cellules spécialisées : les basides. Ces basidiospores seront par la suite dispersées à leur maturité par éjection active puis grâce à la gravité ou aux courants aériens.

❖ La classe

La classe des *Agaricomycetes* regroupe tous les champignons formant un sporocarque, allant de quelques millimètres à plus d'un mètre de diamètre.

❖ L'ordre

L'ordre des *Polyporales* regroupe presque tous les champignons lignivores, qui dégradent le bois dans le cadre de la saprotrophie (consommation de matière organique morte). Ils sont donc impliqués dans le pourrissement du bois et produisent une pourriture brune ou blanche (selon les composants du bois – lignine ou cellulose - qui sont dégradés). Leur mode d'insertion au substrat peut être résupiné, dimidié ou stipité et leur hyménophore est habituellement poré.



Figure 3 : Photo de *Inonotus radiatus* par Christophe Lécuru (marais du Romelaëre - 26/10/2004 - 62), exemple de champignon dimidié.



Figure 4 : Photo de Jules Cimon de *Cerioporus leptocephalus* (Jacq, Zmitr 2019), exemple de champignon stipité.



Figure 5: Photo de *Ceraceomyces sublaevis*, exemple de champignon résupiné (Wikipédia, 2019)

Cette configuration morphologique a permis de ranger autrefois les polypores parmi les *Aphyllophorales* (littéralement : sans lamelles). Dans ce groupe, la chair des sporophores présente une diversité hyphale : elle peut être composée d'hyphes génératrices, ligatives et squelettiques. L'ensemble donne une cohésion au sporophore que l'on assimile à celui du cuir : on dit qu'ils sont coriaces. Ils peuvent également être durs comme le bois. Enfin, les basidiospores sont transparentes ou hyalines et parfois ornementées.

#### ❖ La famille

Selon Jülich (1992), la famille des *Fomitopsidaceae* regroupe des champignons produisant une pourriture brune, dont les spores sont non réactives au Melzer et qui possèdent des hyphes génératrices possédant des boucles aux cloisons.

La position systématique de *Grifola frondosa* présentée ici est celle suivie actuellement par Mycobank. Toutefois, selon Ryvarden (1980), *Grifola frondosa* produit une pourriture blanche. Cette classification pose donc un problème d'ordre taxinomique.

#### ❖ Définition taxinomique

De nos jours, la phylogénie moléculaire permet d'améliorer la classification des espèces. Elle utilise non pas les caractéristiques morphologiques comme on peut le faire pour l'obtention de la classification traditionnelle, mais les séquences nucléotidiques de certains gènes. Mis en comparaison, elle permet d'établir ou de suivre l'arbre évolutif des espèces avec leur degré de parenté.

Avec cette méthode d'analyse, Justo *et al.* (2017), rectifient la position phylogénétique de *Grifola frondosa* (voir *Annexe II*). En effet, sur l'analyse de 3 gènes de 292 champignons appartenant à l'ordre des *Polyporales*, *Grifola frondosa* non seulement n'appartient pas au phylum des *Fomitopsidaceae* mais en plus apparaît sur une lignée-sœur de la lignée des *Polyporaceae* (les deux lignées ayant un ancêtre commun direct et par conséquent récent). Les *Fomitopsidaceae* sont responsables du développement d'une pourriture brune, tandis

que les *Polyporaceae* sont responsables de la pourriture blanche. Contrairement aux opinions initiales de Corner (1989), au sein l'ordre des *Polyporales*, le type de pourriture développé sur le substrat constitue un caractère taxinomique de premier ordre pour la distinction de phylum que l'on classe au rang des familles. Ainsi, au même titre que les *Polyporaceae*, *Grifola frondosa* développe une pourriture blanche. Sa position phylogénétique actualisée reste donc logique.

## C. DESCRIPTION TAXINOMIQUE

### 1. *Description macroscopique*

Alors que la plupart des champignons comestibles ont un chapeau disposé sur un stipe, *Grifola frondosa* présente un basidiocarpe annuel dont la forme est unique.

#### ❖ Basidiome

Le basidiome peut atteindre 40 cm de large. Il est composé de plusieurs stipes qui se développent à partir d'une base commune, courte et épaisse (jusqu'à 10 cm). Plus la base est épaisse, plus il y aura de chapeaux imbriqués. Ensuite le stipe se ramifie par étages et chaque ramification ou branche termine sa course par la formation d'un chapeau spatulé ou pétaloïde. Les chapeaux sont nombreux, imbriqués et disposés soit en touffe ou en rosette.

#### ❖ Chapeaux

Les chapeaux sont en forme d'éventail ou flabelliformes, regroupés et imbriqués, atteignant 8 cm de large et 8 millimètres d'épaisseur. La surface supérieure est de couleur gris lavande, pâle au début elle devient par la suite plus foncée et enfin brun terne chez les spécimens plus âgés. La surface supérieure est très finement tomenteuse à glabre, lisse ou radialement rugueuse ; le bord est de couleur uniforme, mince et souvent ondulé ou enroulé.

#### ❖ Chair

La chair, de couleur blanche à crème, est fibreuse, coriace et souple.

#### ❖ Hyménophore

L'hyménophore est poré, parfois labyrinthiforme, de couleur blanchâtre à blanc ivoire et décurrent jusqu'au point d'insertion des branches. Les pores (2-4 par millimètre) ont une forme angulaire, parfois allongée dans le sens radial du sporophore. Ils présentent, de plus, une fine paroi (dissépiment).

#### ❖ Séchage

On observe un bronzage pâle sur les spécimens séchés plus âgés. Ils deviennent, de plus, fragile et cassant.

#### ❖ Propriétés organoleptiques

L'odeur est agréable, et peut ressembler à un fruit à coque comme la noix. *Grifola frondosa* est un champignon comestible savoureux dans sa jeunesse, mais devient vite coriace avec l'âge.

## 2. Observation microscopique :

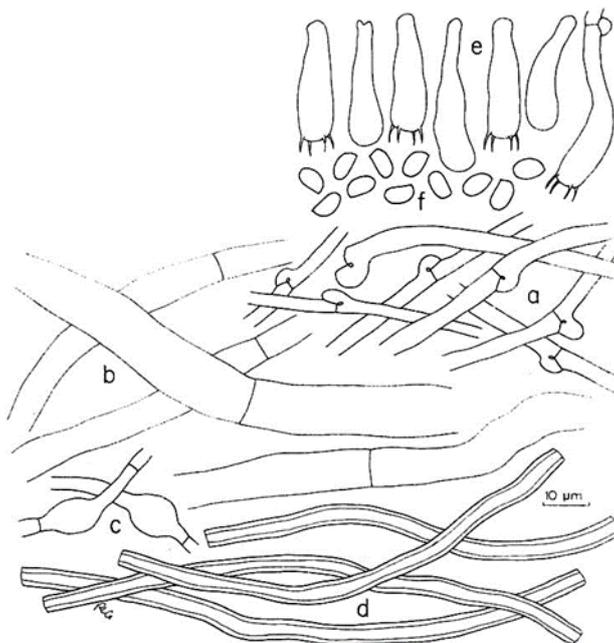
A la lumière du microscope, on peut observer des spores mesurant  $5,2 \times 4,5 \mu\text{m}$ . Les spores sont ovoïdes ou ellipsoïdes (forme d'œuf renversé), hyalines et lisses.

Les basides (cellules reproductrices portant les spores) mesurent  $32 \mu\text{m}$  de long sur  $6 \mu\text{m}$  de large ; ils présentent des boucles basales et sont terminées par des stérigmates longs de  $3,5$  à  $4 \mu\text{m}$ .

La structure hyphale est dimitique. Au niveau du contexte, les hyphes génératrices sont rarement ramifiées, elles présentent des boucles et mesurent entre  $2,5$  et  $5 \mu\text{m}$  de diamètre ; les hyphes squelettiques ont des parois modérément épaisses, faiblement ramifiées et mesurant de  $2,5$  à  $6 \mu\text{m}$  de diamètre ; les hyphes génératrices du dissépiement sont plus ramifiées et l'hyménium ne présentent pas de cystides.

On peut noter la présence d'hyphes oléifères de  $3$  à  $10 \mu\text{m}$  de large dans la plupart des régions du champignon, leur contenu est oléagineux opalescent.

(Dickson, 1821 ; Bon, 1987; Stamets, 2000).



- a-hyphes génératrice
- b-larges hyphes avec septa simple
- c-hyphes fine avec segment renflé
- d-hyphes squelettiques
- e- basides
- f-basidiospores

Figure 6: Dessin d'une observation microscopique de *Grifola frondosa* (Gilbertson;1993)

## D. ÉCOLOGIE

### 1. Répartition

*Grifola frondosa* est un champignon saprotrophe qui pousse en climat tempéré, mais aussi en altitude sous des climats subtropicaux. Il pousse en touffe et se nourrit de substrat mort, tel que des troncs d'arbres ou de vieux arbres dont une partie est en décomposition, en particulier le chêne, le châtaignier, l'érable, l'aulne et plus rarement pruniers et pins. Sa zone de prédilection est le Nord-Est du Japon. On peut aussi le retrouver dans les forêts tempérées d'Asie, d'Europe et d'Amérique du Nord (Mayell, 2001).

### 2. *Grifola frondosa*, une espèce menacée

*Grifola frondosa* est une espèce rare et difficile à trouver. C'est pour cela qu'il est protégé dans certains endroits.

L'UICN (Union Internationale pour la Conservation de la Nature), créée en 1964, dresse une liste rouge des différentes espèces vivantes (surtout animales et végétales), qui regroupe l'ensemble des taxons connaissant un problème de survie ou de maintien de ses populations, en relations avec diverses menaces, souvent dues aux activités humaines. Cette liste rouge est utilisée pour alerter le public et les responsables politiques si une espèce est menacée de régression, voire d'extinction. Au contraire, elle peut rassurer si le statut d'une espèce donnée n'évoque aucune menace particulière (certaines espèces ne sont pas évaluées, faute de connaissances suffisantes). En effet, une liste rouge classe les espèces en différentes catégories en fonction du niveau de risque, allant d'espèce éteinte à préoccupation mineure (Fig. 5).

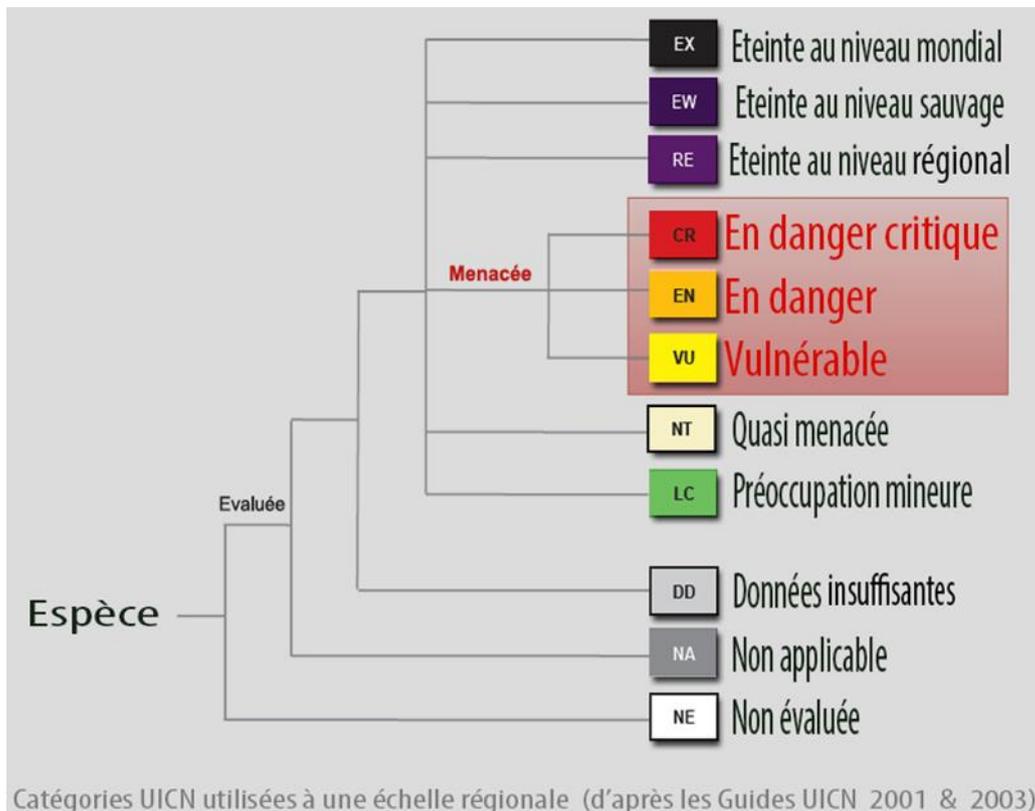


Figure 7 : les catégories UICN relatives au niveau de danger d'extinction d'une espèce

En France, il n'existe pas encore de liste rouge officielle pour les champignons menacés. Cependant, des travaux préliminaires (R. Courtecuisse) classent *Grifola frondosa* dans la catégorie LC (least concern), ce qui signifie que sa vulnérabilité reste une préoccupation mineure ; cette évaluation sera à confirmer dans le cadre de recherches en cours menées par un groupe de travail collégial d'experts. Par contre, en Bulgarie ou en Macédoine, cette espèce est classée comme EN (endangered), c'est-à-dire comme espèce en danger d'extinction. Une autre façon de formuler ce classement serait de dire que sa population est en déclin continu, que ce soit en termes de superficie occupée, en rapport à la qualité de l'habitat occupé par l'espèce ou en nombre de spécimens recensés.

## E. INTERET NUTRITIONNEL

### 1. Composition nutritionnelle

Il y a peu d'informations disponibles concernant la composition nutritionnelle du *Grifola frondosa*. Celles auxquelles nous avons eu accès proviennent de la table Ciqual : c'est une base de données fournies par l'ANSES et qui recense les valeurs nutritionnelles des aliments les plus consommés en France (Anses, 2018).

Le corps du champignon est large, mou et comestible. Il est essentiellement composé d'eau (environ 86-91%). La matière sèche représente 9 à 14%. Cette matière sèche se compose de :

- Glucides : 59-61%
- Protéines 21-22%
- Fibres 10%
- Vitamines
- Minéraux

Dans la chair du champignon, on retrouve également des minéraux, de l'ergostérol ainsi que les vitamines D, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> et C essentielles pour le bon fonctionnement du métabolisme humain.

Par exemple, la vitamine D est indispensable à l'absorption du calcium et du phosphore. Sa carence entraîne le rachitisme chez l'enfant, une ostéomalacie chez l'adulte et une ostéoporose, un affaiblissement musculaire et donc un risque de chute plus élevé chez la personne âgée (Mowé *et al.*, 1999). Plus récemment, Annweiler *et al.* (2013) a montré qu'il existait, chez l'Homme, un lien entre la vitamine D et l'amélioration de ses capacités cognitives.

La vitamine B1 ou thiamine, est un précurseur de la thiamine pyrophosphate, un coenzyme qui permet la transformation du glucose en énergie lors du cycle de Krebs. Par conséquent, elle est essentielle au bon fonctionnement du cerveau. Sa carence entraîne le béri-béri et affecte principalement les personnes atteintes d'alcoolisme chronique.

La vitamine B<sub>2</sub>, appelée aussi riboflavine, est incorporée dans la structure de deux coenzymes : FMN (flavine mononucléotide) et FAD (flavine adénine dinucléotide). Elles sont toutes deux indispensables pour le fonctionnement de nombreuses enzymes et des mitochondries dans le corps humain. Parmi les rôles joués de la vitamine B<sub>2</sub>, on retrouve le métabolisme des glucides et des lipides. En cas de carence prolongée, on peut avoir une opacification de la cornée avec une augmentation de la sensibilité, ainsi qu'une anémie.

Pour connaître les intérêts nutritionnels du *G. frondosa*, il est intéressant de comparer sa composition avec d'autres champignons habituellement consommés (**voir table 1**). Pour cela nous avons repris différentes données présentant les valeurs nutritionnelles des champignons que nous avons ensuite compilées dans un tableau (Stott et Mohammed 2004 ; table Ciqual 2018).

Trois champignons comestibles, *Lentinula edodes* (Shiitake), *Grifola frondosa* (Maitake) et *Agaricus bisporus* (champignon de Paris) sont comparés sur la base de leurs intérêts nutritionnels. Le shiitake est aussi très utilisé en cuisine asiatique : c'est un champignon parfumé que l'on prépare sauté ou pour condimenter les bouillons. En ce qui concerne le champignon de Paris, il fait partie des ingrédients habituels de la cuisine française.



Figure 8 Photo de shiitake (source wikipedia)

Tout d'abord, en comparant les compositions nutritionnelles de ces champignons, on peut observer que la teneur en vitamine D du *G. frondosa* est 2,5 fois supérieure au Shiitake et qu'elle est 40 fois supérieure au champignon de Paris. On peut noter, également, que 100g de *G. frondosa* est suffisant à combler l'apport journalier recommandé en vitamine D chez un adulte (en France : 400 UI).

Tableau 1 Comparaison des apports micro-nutritionnels de différents champignons : *Grifola frondosa*, *Lentinula edodes* et le champignon de paris. (Stott and Mohammed, 2004 ; ANSES, 2019)

		<i>Grifola frondosa</i>	<i>Lentinula edodes</i> (shiitake)	Champignon de Paris
Vitamine	B1	1.5 mg	0.3 mg	0.073 mg
	B2	1.6 mg	1.27 mg	0.29 mg
	B3 (Niacine)	54 mg	14,1 mg	5 mg
	C	63 mg	3.5 mg	3.09 mg
	D	410 UI	3.9 µg soit 156 UI	0.3µg soit 12 UI
Minéraux/Métaux	Magnésium	67 mg	132 mg	10.5 mg
	Fer	0.5 mg	1.72 mg	0.31 mg
	Calcium	11 mg	11 mg	6.03 mg
	Phosphore	425 mg	294 mg	96.6 mg
Protéine (% matière sèche)		27%	9.54%	2.62%

En ce qui concerne l'apport en minéraux, *G. frondosa* représente une source moins intéressante en magnésium et en fer que le shiitake. En revanche, sa teneur en phosphore est

supérieure. Les contributions en calcium sont similaires entre ces deux champignons. Bien que le champignon de Paris soit le champignon le plus consommé en France, ses teneurs en minéraux sont parfois jusqu'à 6 fois moins élevées que pour *G. frondosa* ou le Shiitake. De ce point de vue, le champignon de Paris possède des qualités nutritionnelles bien inférieures aux deux autres »

Enfin, la teneur en protéine de *Grifola frondosa*, varie de 21-22%, selon Stott & Mohammed (2004), à 27 % de matière sèche (Zhuang & Wasser, 2004). A titre de comparaison, pour 100g de matières sèches, l'œuf cru possède 13,5 g de protéines (13%) tandis que celle de la viande de poulet en possède 26,1 g (26,1%). Cette dernière valeur, identique à celle de la chair des sporophores de *G. frondosa*, font de ce champignon une excellente ressource alimentaire.

D'ailleurs, sans être vraiment une coïncidence, il est intéressant de remarquer que celui-ci, à l'instar du shiitake, constitue l'ingrédient de nombreux plats cuisinés en Asie.

## 2. Propriétés culinaires et gastronomiques du *G. frondosa* (ou Maitake)

Reconnu depuis longtemps comme un champignon très apprécié des connaisseurs, à l'ère où même la saveur peut être mesurée, les composés non volatiles donnant le goût du Maitake ont été analysés et comparés afin de déterminer l'origine de son succès. Pour cela, Huang *et al.* (2011) ont mesuré les acides aminés ainsi que les nucléotides présents dans la chair, dans le mycélium ainsi que dans du blé fermenté par le mycélium de *Grifola frondosa* (Voir annexe IV et V).

La saveur umami ou le goût savoureux, serait dû à la teneur en acide aminé MSG-like (monosodic glutamate like), mais aussi en nucléotide 5' : 5' GMP guanosine monophosphate, 5' IMP inosine monophosphate et 5' XMP xanthosine monophosphate. Les acides aminés MSG-like sont l'acide aspartique et l'acide glutamique, ils sont responsables du goût du palais. Le 5' GMP est, quant à lui, le nucléotide le plus important, il est responsable de la saveur carnée et augmente, de façon synergique avec les acides aminés MSG-like, le goût umami des champignons.

Le Maitake est donc utilisé en cuisine en tant qu'exhausteur de goût et participe à donner une saveur délicieuse aux plats, en témoigne de nombreuses recettes. En voici une facile ! :

### ❖ Tagliatelles aux Maitake

Préparation : 60 min

Cuisson : 30 min

Portions : 4

#### **Ingrédients :**

- 250 g maitake frais ou 60 g séché
- 1 c. à soupe huile d'olive
- 3 c. à soupe beurre

- 100 ml vin blanc
- 2 échalottes
- 250 ml crème légère
- 400 g tagliatelles fraîches
- 1 bouquet de ciboulette

**Préparation :**

- Diviser le maitake en petits bouquets, s'il est frais ; s'il est séché, le faire tremper dans de l'eau tiède durant 30 minutes et rincer.
- Faire revenir les champignons dans le beurre et l'huile préalablement chauffée, garder au chaud.
- Hacher et faire revenir les échalotes dans du beurre lié avec du vin blanc.
- Faire réduire le vin de moitié, ajouter la crème de façon à obtenir une sauce crémeuse.
- Saler, poivrer, couper finement la ciboulette et l'incorporer à la sauce.
- Faire cuire les tagliatelles al dente dans de l'eau salée, (utiliser le bouillon de réhydratation, s'il y en a), les égoutter et mélanger à la sauce
- Présenter dans une assiette et disposer le Maitake par-dessus.

*Grifola frondosa* ou Maitake est donc une espèce dont les qualités gustatives et surtout nutritionnelles sont à même de justifier sa commercialisation en tant que complément alimentaire. Mais nous verrons que la principale raison de sa présence dans de telles spécialités est ailleurs, sur un terrain plus tourmenté qui depuis quelques temps fait débat.

## II. GRIFOLA FRONDOSA ET COMPLEMENT ALIMENTAIRE

### A) Préambule

Avec les mouvements actuels de retour à la naturalité, autant exprimés par la néo-ruralité que par la propagation du véganisme, qui s'accompagnent d'un engouement nouveau pour l'auto-thérapie dont l'étendue, toujours croissante, englobe à la fois la pratique du Yoga, le recours aux médecines traditionnelles, l'épanouissement des religions spirituelles, mais aussi l'automédication, il n'est pas étonnant de constater que le chiffre d'affaires des compléments alimentaires en France a évolué de 1,8 milliards en 2017 contre 0,9 milliards en 2010, soit 100 % de sa valeur (Olievenstein, 1992 ; rapport du syndicat national des compléments alimentaires, 2017).

Actuellement, les officines de pharmacie, premières contributrices à la croissance susmentionnée, développent de plus en plus leur rayon phytothérapie en ajoutant toute une gamme de compléments alimentaires à base de plantes. Parmi les plus populaires, citons par exemple les gélules à base de vigne rouge, de passiflore, de ginseng, etc. Les médecines traditionnelles ne sont pas en reste puisque de nombreux compléments alimentaires font figurer plantes mais aussi champignons dont la désignation japonaise ou chinoise, parfois inscrite en sinogramme, fait écho à sa médecine vernaculaire.

### B) Présentation des compléments alimentaires à base de Maitake ou *G. frondosa*

#### 1. Présentation

Le Maitake, 舞茸 signifiant littéralement (danse–champignon) en japonais ou 灰树花 (Huī shù huā) arbre à fleurs grises en chinois, n'échappe pas à cet engouement marketing et figure dans de nombreux produits de différentes marques, essentiellement sous forme d'ampoules ou de gélules. Il est communément apparenté à l'espèce *G. frondosa*.

Le tableau suivant reprend différents compléments alimentaires à base de Maitake commercialisés en 2018 (Voir Tableau 2). Cette liste est non exhaustive.

Tableau 2 : Liste non exhaustive de compléments alimentaires contenant du *Grifola frondosa*

NOM	COMPOSITION	POSOLOGIE	ALLEGATIONS
Maitake (Diet Horizon)	Pour 2 gélules : Extrait sec de Maitake : 470mg Gingembre : 30 mg	2 gélules par jour	Complément alimentaire

<b>Reishi, Shiitake, Maitake (Solgar)</b>	100mg /100mg/100mg	1 à 2 gélules par jour	Complément alimentaire
<b>Maitake biologique (Vitt'All+)</b>	400mg dont 30% de polysaccharides (120mg)	1 à 2 gélules par jours	Complément alimentaire
<b>Maitake (Herboristerie Moderne)</b>	170mg de poudre de Maitake	6 gélules par jours	Complément alimentaire
<b>Maitake bio (Phytosud)</b>	400mg dont 20% de polysaccharides	2 gélules par jours	
<b>Shiitake, Maitake reishi (Copmed)</b>	Extrait shiitake 330mg Extrait Maitake 270mg Extrait de reishi 120mg	1 à 3 gélules par jours	Soutient les défenses naturelles de l'organisme, grâce au reishi
<b>Maitake (Dieti natura)</b>	Maitake 210 mg	4 à 6 gélules par jour	Renforce les défenses immunitaires
<b>Maitake bio (Redon)</b>	Maitake 1000mg dont 38mg de beta glucane	1 ampoule par jour	Protège et renforce
<b>Shiitake,Reishi,Maitake (Superdiet)</b>	Extrait concentré de shiitake 1800 mg Extrait concentré de Maitake 75mg Extrait concentré de reishi 75mg	1 ampoule par jour	Complément alimentaire
<b>Maitaking (Lescuyer)</b>	Extrait sec 500mg	4 à 6 gélules par jours	Complément alimentaire

## 2. Commentaires

Tout d'abord, nous constatons que la désignation Maitake est le plus souvent employée pour désigner *Grifola frondosa*. Nous l'avons citée précédemment en introduction et dans la rubrique gastronomie puisque cette espèce est surtout consommée en Asie. Simplement, nous constatons que le choix de la désignation japonaise (dans sa forme latinisée) de l'espèce *Grifola frondosa* semble privilégié et permet en quelque sorte de rappeler au consommateur l'origine traditionnelle de sa consommation. Nous verrons par la suite, que les choses sont plus complexes qu'il n'y paraît, et que le choix de la désignation peut être d'une importance capitale et non sans conséquences, en particulier lorsque la santé humaine est mise en jeu.

Ensuite, nous observons que le Maitake ou *Grifola frondosa* est présenté sous forme d'extrait sec ou sous forme concentrée, sans autres précisions si l'on excepte les variations de posologie : par exemple, on note que les formes « ampoules buvables », plus concentrées, ont une posologie (1 ampoule/j) réduite par rapport aux autres. La compliance ici renforcée, ne renseigne pas pour autant, ni ne rassure sur les 38 mg de bêta glucanes ajoutés. Le jargon scientifique et chimique utilisé semble placé ici consciemment de manière à réduire un peu plus la frontière séparant aliment et médicament. On constate également que le Maitake est parfois associé à d'autres champignons : le Shiitaké précédemment évoqué et le Reishi (Japon) ou Ling-Zhi (Chine).

La dernière observation est peut-être la plus importante puisqu'elle aborde le thème principal de ce travail qui a pour rappel l'objectif de mettre en lumière une éventuelle activité pharmacologique du *Grifola frondosa* : elle concerne la présence d'allégation de santé. « Renforce, protège, soutient les défenses naturelles », sont des insinuations directes qui laisse peu de doute quant au potentiel d'activité du Maitake. Parfois, même l'immunité est mentionnée sans détour. Nous comprenons mieux alors la raison du choix effectué sur la désignation de notre champignon. Nous mentionnions, en effet, au début de cette deuxième partie que le recours aux médecines parallèles ou traditionnelles qui caractérise en partie le retour à la naturalité, augmentait dans notre société occidentale. Gageons que la désignation Maitake est peut-être mieux placée pour signifier ou insinuer une activité thérapeutique reconnue traditionnellement, dont l'origine serait asiatique, que *Grifola frondosa*

Somme toute, la commercialisation de *Grifola frondosa* en tant que complément alimentaire dans le but de compléter les rations quotidiennes en vitamines, protéines et minéraux chez les personnes dénutries nous paraît, comme nous l'avons démontré précédemment, tout à fait opportune.

### 3. Questions

Par contre, l'utilisation, en tant que complément ou sous une autre forme, de *Grifola frondosa* dans un but thérapeutique fait apparaître plusieurs problèmes : qu'ils soient de forme ou de fond, le Maitake soulève plusieurs questions :

- Tout d'abord, nous l'avons évoqué, le *Grifola frondosa* est une espèce menacée dont le statut, pour certains pays, est protégé. Par conséquent, sa commercialisation internationale en tant que complément alimentaire et plus localement sous forme de médicament, ne risque-t-elle pas d'aggraver cet état de fait ? Quels seraient les recours qui permettraient ou qui permettent déjà de contourner ce problème ?
- Ensuite, la désignation vernaculaire « Maitake » est-elle l'équivalent garanti du taxon *Grifola frondosa* (Dicks. : Fr.) S.F. Gray., tel qu'il est défini dans sa désignation latine binominale selon le code international de nomenclature botanique ? Si tel est le cas, cela cautionne-t-il la présence assurée de l'espèce en question dans sa forme galénique ?

- Enfin, de quelle médecine traditionnelle parlons-nous vraiment ? Maitake est une désignation japonaise, alors qu'actuellement nous entendons davantage parler de la médecine traditionnelle chinoise. D'où qu'elle puisse venir, quelles propriétés cette médecine prête-t-elle au Maitake ?

### C) *Grifola frondosa* : une espèce rare très demandée !

La réputation du Maitake en gastronomie et en thérapeutique pose un problème de ressource, d'autant plus que ce champignon est classé parmi les espèces sensibles potentiellement menacées. Fort heureusement, en ce qui concerne *G. frondosa*, il existe depuis quelques dizaines d'année plusieurs techniques qui permettent de le cultiver.

Les champignons cultivés sont généralement des saprophytes et se nourrissent de matière organique issue d'organismes morts. Ils sont parfois lignicoles comme le *Grifola frondosa*. Cette espèce est capable de dégrader à la fois la cellulose, l'hémicellulose et la lignine : elle développe une pourriture blanche sur son substrat. Son mycélium secondaire pousse facilement sur de la sciure de bois dur stérilisée provenant de diverses essences telles que *Fagus crenata*, *Quercus serrata*, *Q. crispula*, *Alnus spp.* (Aulne) et *Populus spp.* (Peuplier) (Rinsanka, 1980; Stamets, 1993).

Il n'existe pas beaucoup d'études sur la culture de *Grifola frondosa* et les techniques utilisées sont des adaptations de culture ayant déjà fait leur preuve pour d'autres espèces, notamment le shiitake.

Depuis plusieurs années, les champignons ont été cultivés pour répondre à la demande grandissante du marché, et des techniques de croissance basées sur des substrats de paille ou sciure ont été développées.

Trois méthodes de culture ont été utilisées pour développer la commercialisation de *Grifola frondosa* : la technique en extérieur sur lit, la méthode des bouteilles et celle des sacs. La culture en extérieur a été la première des techniques des cultures artificielles (dans les sens dirigés par l'homme), elle reste peu onéreuse et produit un champignon de bonne qualité. Malheureusement, cette méthode n'est productive que lorsque les conditions environnementales sont favorables (Mikawa, 1990).

#### **1. Culture sur lit extérieur**

Cette culture implique en général l'utilisation de la sciure de feuillus (76%) comme substrat, de son de maïs (5-15%), de son de blé et de sol limoneux à hauteur de 5%. Le pH quant à lui doit être compris entre 5 et 6 (Mayazumi and Mizuno, 1997). Le tout est mixé et du mycélium en milieu liquide est rajouté.

Lorsque la température augmente et qu'elle atteint 15°C, le tout est placé dans des sacs sur le sol pour former une buche artificielle. Cette place est fermée par une chambre en plastique.

Pour contrôler l'humidité, on mouille régulièrement le sol afin de garder les sacs humides. La chambre extérieure doit être ventilée avec l'augmentation des températures.

Comme la buche formée est dure et compacte du fait de l'utilisation de terre et de son de maïs, cela permet d'enlever facilement les sacs lorsqu'ils sont complètement colonisés par les champignons. Le tout est ensuite enterré dans le sol dans un terrain bien drainé et recouvert de 3 cm de feuilles et de terre. On recouvre ensuite le tout avec du grillage pour empêcher l'érosion du sol en cas de pluie. Cette couverture permet aussi de fournir une obscurité suffisante à 85%.

Les sporocarpes commencent à se développer lorsque la température chute en dessous de 23°C, phénomène que l'on retrouve à l'arrivée de l'automne. En plaçant les buches les unes à côté des autres, un matelas de champignon se forme, donnant environ 1-1,5 kg par matelas.

Cette technique extérieure fournit peu d'informations sur les rendements, sur les capacités de productions et sur la qualité finale du produit. Mais les champignons formés par cette méthode sont dits similaires à ceux trouvés dans la nature.

## 2. Culture en bouteille

Cette technique, utilise des bouteilles en polypropylène de 800-1000 mL. Ces bouteilles sont remplies avec 400 g de substrat fabriqué à partir de sciure d'arbres de feuillus, de son de riz (15%) et de son de blé (5%) (Mayazumi and Mizuno, 1997). Le tout est mis à l'autoclave à 120°C pendant 6 h, et laissé refroidir. Chaque bouteille est inoculée avec 15 mL de mycélium. Les bouteilles sont incubées pendant 40 jours à 23°C et à 70% d'humidité. Elles sont ensuite maintenues à 17°C et 85% d'humidité car on présume que ces paramètres correspondent à la colonisation du mycélium et l'éclosion des champignons. La salle est ventilée afin de diminuer la teneur en dioxyde de carbone qui diminue le développement des champignons.

Cette méthode produit des champignons ayant souvent des défauts, comme le chapeau trop spongieux. La quantité de champignon produite est d'environ 100-130 g par bouteille pour 400 g de substrats.

## 2. Culture en sac

La méthode de culture en sac est utilisée dans quelques pays asiatiques. Elle est très à la mode aux Etats-Unis. Elle a commencé en 1980 au Japon. Elle est notamment utilisée pour la culture d'autres champignons tels que *Lentinula edodes* (Shiitake). En raison de la demande grandissante en champignons, de nouvelles études sont faites pour développer de nouveaux substrats afin de diminuer la durée de fructification ou d'augmenter la qualité des champignons. Cette culture en sac, permet un meilleur contrôle de l'humidité du substrat mais aussi un contrôle de la formation du champignon.

Tableau 3 : Paramètres pour la culture en bouteilles de *Grifola frondosa* (Montoya et al., 2008)

**Table 2** Growth-parameters required for *G. frondosa* synthetic log cultivation in Manizales-Colombia

Environmental parameters	Spawn run (mycelial growth) (in sealed bags)		Primordial formation (in sealed bags)		Fruiting development (in cut-opened bags)
	Sub-phase I (until complete colonization)	Sub-phase II (until exudate formation)	Induction	Primordial formation	
Temperature (°C)	25 (first week), afterwards 20–21	18–20	10	16–18	16–18
RH (%)	60–65	60–65	60–65	70–80	70–80
Light (luxes)	Not required	Not required	Not required	50–100	50–100
Ventilation	Do not requires ventilation	Do not requires ventilation	Do not requires ventilation	One air exchange (10 min) every 12 h	One air exchange (10 min) every 2 h
Time (days)	30–35	40–45	1	7–10	3–5

Voici un exemple de culture en sac, selon Montoya Barreto & Varon Lopez (2008), les substrats sont mis à l'autoclave à 121°C durant une heure pour les stériliser. Pendant la première semaine, le substrat est maintenu à 25°C et à 60% d'humidité pour faciliter la vitesse de pousse. Les températures sont ensuite maintenues à 20 +/- 1°C pendant environ 23-28 jours jusqu'à la colonisation complète du substrat. Les bouteilles inoculées sont ensuite incubées pendant 40 jours à 18-20°C avec 60-65% d'humidité. Ensuite, un choc thermique est induit en maintenant la température à 10°C pendant une journée. Après cette période :

- La température est descendue et maintenues à 16-18°C
- Taux d'humidité de 70-80%
- Eclairage lumineux 50-100 Lux
- Renouvellement de l'air toutes les 12 h pendant 10 minutes

Le tout durant 1 semaine et 10 jours.

Pour le développement du chapeau, il est préconisé de faire un trou au sommet et au fond du sac pour faciliter la ventilation.

Avec le développement des cultures, la production est passée de 1.500 tonnes en 1985, à 8.000 tonnes en 1991. Après les années 2000, la production atteignait plus de 40.000 tonnes (Mayell, 2001).

En résumé, la culture de *Grifola frondosa* s'inspire des techniques déjà utilisées pour le Shiitake. Ces deux champignons sont, en effet, capables de dégrader la lignine et présentent, de plus, un mode de croissance relativement proche.

La culture sur lit extérieur, dont la particularité est de reproduire au mieux les conditions naturelles de croissance, fut dans un premier temps développée. Elle a, par la suite, été abandonnée car jugée trop lente et trop dépendante du climat.

Les deux autres techniques de culture se réservent le choix du substrat et optimisent au mieux les paramètres tels que l'humidité et la température impliqués dans la croissance des sporophores. Pour des raisons pratiques, la technique des bouteilles fut abandonnée au profit de celle de la culture en sac.

Les problèmes posés par la production à grande échelle d'une espèce menacée sont ici résolus à condition bien sûr que l'industriel n'ait plus le besoin de recourir à la cueillette sauvage. Toutefois, comme citées précédemment d'autres interrogations subsistent : 1) quelle espèce correspond précisément à l'appellation **Maitake**, 2) de quelle tradition s'inspirent les allégations de santé et quelles propriétés thérapeutiques accorde-t-elle au Maitake ?

### 1. D) *Grifola frondosa* et / ou Maitake ? Problème de la désignation

Depuis le 18<sup>ème</sup> siècle, la démarche rationnelle pour désigner un taxon, ou un groupe de spécimens présentant des caractères morphologiques similaires, consiste à le nommer selon la désignation latine binominale dont les règles sont fixées par le code international de nomenclature pour les algues, les champignons et les plantes (CIN).

A la désignation binominale – à laquelle le nom du ou des auteurs doit être inclus – correspond une description (et tous éléments associés, par exemple des illustrations, etc. – le protologue) et (ce qui est imposé depuis 1958) un ou plusieurs spécimens désignés (le *typus*, dont il existe plusieurs sortes), conservés en herbier et choisis pour la représentativité de leurs caractères morphologiques définissant l'espèce en question. C'est une démarche scientifique pour l'obtention d'un langage universel : une désignation binominale correspond à une entité vivante dont les caractères taxinomiques sont clairement définis et (presque) immuables.

Ainsi, en l'absence de citation des auteurs, l'inscription *Grifola frondosa* telle qu'elle apparaît sur un conditionnement de complément alimentaire, fait l'impasse, entre autres, sur les variétés ou les différentes formes existantes de cette espèce. En d'autres termes il ne garantit pas l'identification exacte de l'espèce contenue dans la forme galénique. Dans la démarche taxinomique, dont le but final est de désigner un taxon, il incombe aux détermineurs de mentionner le nom des auteurs du taxon. Si cela n'est pas le cas, le risque de confusion entre plusieurs taxons peut survenir. Lorsque, par exemple, il est mentionné *Grifola frondosa* sur un conditionnement, sont désignés à la fois l'espèce *G. frondosa* (Dicks. : Fr.) S.F. Gray et une variété de l'espèce *G. frondosa* var. *intybacea* (Fr.) Cetto (*inval.*). Même si cette dernière désignation est considérée, selon le CIN, comme invalide, l'existence d'une forme ou d'une variété qui se distinguerait taxinomiquement de l'espèce *G. frondosa* (Dicks. : Fr.) S.F. Gray n'est pas ici remise en question. Par contre, elle n'est pas encore bien désignée. Par conséquent, de ces deux différentes entités dont la parenté est très proche, laquelle peut être considérée comme vertueuse sur le plan de la santé ?

D'un autre côté, Maitake ou Huī shù huā sont à l'origine des désignations locales d'un groupe de champignon (successivement d'origine japonaise et chinoise) dont la nature représentative, finalement, nous échappe. Simplement, Mizuno & Hang (1995) sur la base des « Écriture de Shen Nong sur la phytothérapie » (ouvrage ancien dont nous parlerons plus tard) précise que le Maitake correspond à l'espèce *Grifola frondosa* et que l'activité thérapeutique de cette espèce, selon la médecine traditionnelle chinoise (que les auteurs désignent « Keisho »), permet « d'améliorer les maux de la rate et de l'estomac, calmer les nerfs et l'esprit et le traitement des hémorroïdes ». De fait, l'origine de la synonymie *Grifola frondosa* – Maitake ou Huī shù huā reste inconnue.

Selon Régis Courtecuisse, la nature toxique, alimentaire, ou thérapeutique d'un sporophore de champignon ne peut être connue qu'à la seule condition que son identification, et par conséquent sa désignation binominale suivie des noms d'auteurs, soit donnée. Dans les conditions actuelles, la désignation Maitake pour l'instant permettrait juste d'identifier une spécialité commerciale à base de sporophore ou de mycélium (éventuellement) issu de champignon(s) dont l'activité serait éventuellement de stimuler les défenses naturelles.

Nous comprenons alors pourquoi l'identification des espèces est très importante : elle permet d'éviter les risques de confusion d'une espèce à l'autre et par conséquent de garantir l'activité thérapeutique d'un complément ou d'un médicament à base de plantes ou autres.

Quand bien même cette synonymie serait admise, ou plutôt si l'on admet que les spécimens répondant à l'appellation maitake ressemblent morphologiquement à *Grifola frondosa* (Dicks. : Fr.) S.F. Gray, on peut logiquement se poser la question : l'espèce *G. frondosa* (Dicks. : Fr.) S.F. Gray est-elle cosmopolite de la Chine à l'Europe ou alors, s'agit-il d'un nom emprunté pour désigner un complexe d'espèces différentes mais dont la morphologie serait très proche de *Grifola frondosa* ?

## 2. Notion de vicariance

La vicariance est un phénomène naturel de l'évolution qui apparaît lorsqu'une barrière naturelle sépare une population ancestrale d'une même espèce en deux ou en plusieurs sous-populations. Chacun des sous-groupes formés se retrouvera isolé génétiquement et formeront *in fine* 2 taxons ou 2 vicariants, soit deux espèces différentes mais de proche parenté et donc relativement similaire sur le plan morphologique.

Ce schéma évolutif est très fréquent et peut entraîner des confusions entre les espèces et par conséquent entre vicariants.

Aujourd'hui, l'appui des biotechnologies permet de comparer précisément le génome (ou une partie) de plusieurs spécimens de morphologie semblable : il permet d'échapper au piège de la vicariance et dans la majorité des cas distingue les espèces différentes d'un même groupe morphologique. A la condition, bien sûr, que ce risque soit connu et pris en considération.

Par exemple, Moncalvo (1995) a comparé les séquences d'ADN ribosomal de 30 champignons récoltés à travers le monde et désignés « *Ganoderma lucidum* ». Dans l'étude, il part du

constat que *Ganoderma lucidum* serait une espèce répandue tant en Asie tropicale qu'en Amérique du Sud. En définitive, Moncalvo (1995) montre que cette même désignation regroupe en réalité plusieurs espèces différentes de *Ganoderma lucidum sensu stricto* (espèce européenne) et dont les noms corrects resteraient à trouver pour les récoltes d'origine extra-européenne.

Outre les problèmes de reconnaissance taxinomique, le piège de la vicariance peut avoir un impact très important lorsqu'elle touche la désignation d'une espèce d'intérêt thérapeutique.

En effet, du fait de cette variation génétique, deux vicariants ne produiront pas forcément les mêmes métabolites secondaires, composés dont la nature chimique peut être à l'origine d'une activité thérapeutique.

Par exemple, Welti *et al.* (2010) ont montré que l'activité antiproliférative des extraits méthanoliques du *Ganoderma lucidum* asiatique (correspondant en fait à l'espèce *Ganoderma sichuanense* J.D. Zhao & X.Q. Zhang ; Wang *et al.*, 2012) n'était pas présente sur les cellules cancéreuses humaines d'origine colorectale de lignée HT29 à l'inverse de celle du *Ganoderma lucidum* européen (correspondant au *G. lucidum sensu stricto* ou *G. lucidum* (W. Curtis : Fr.) P. Karsten).

Welti *et al.* (2015) ont montré, de plus, que cette variabilité génétique entre vicariants impactait qualitativement le métabolome (= ensemble des métabolites secondaires d'un extrait) des espèces et plus particulièrement la nature des composés triterpéniques de type lanostane : *G. lucidum sensu stricto* est dépourvu d'acides ganodériques polyoxygénés alors que le vicariant d'origine asiatique en possède une grande quantité.

Cette remise à plat de nos connaissances sur la diversité du genre *Ganoderma* nous pousse à imaginer un parallèle possible avec le genre *Grifola* et qu'une possible confusion des espèces utilisées avec les conséquences évoquées ci-dessus, reste possible.

D'après notre étude bibliographique, il n'existe pas d'études similaires ayant été effectuées sur le genre *Grifola* ou l'espèce *Grifola frondosa*. Pourtant, d'après le site internet de Mycobank, nous retrouvons quelques espèces du genre *Grifola* décrites et récoltées en pays asiatique qui pourraient constituer de très bonnes candidates au titre de vicariant du *Grifola frondosa* : citons par exemple *Grifola albicans* Imazeki décrite du Japon ; *Grifola eos* Corner décrite de Malaisie ; et pas moins de 4 autres espèces d'origine océanique qui également pourraient être retrouvées dans d'autres pays de l'extrême orient.

Par conséquent, lorsqu'il est mentionné sur le conditionnement des compléments alimentaires *Grifola frondosa*, cela ne garantit pas la présence de l'espèce en question mais éventuellement celle d'un vicariant de *Grifola frondosa* qui pourrait soit être une espèce déjà connue en cas d'erreur d'identification ou dont la désignation binominale n'aurait peut-être pas encore été établie.

Bien que cela soit peu probable, on peut également admettre que le Maitake utilisé dans le processus de fabrication des compléments alimentaires corresponde bien à l'espèce *Grifola*

*frondosa* (Dicks. : Fr.) S.F. Gray. Dans ce cas, d'autres problèmes d'identification, qui cette fois ci sont liés à la forme « complément alimentaire », peuvent survenir.

### E. PROBLEMES D'IDENTIFICATION LIES A LA FORME COMMERCIALISÉE

Dans le cas particulier des compléments alimentaires, la saisine 2007-SA 0321 souligne que des risques de confusion d'espèce restent encore possibles. En effet, durant le processus de transformation en complément alimentaire, les éléments fongiques permettant l'identification sont parfois réduits à de simples spores. A partir de cet unique élément taxinomique, il est souvent difficile d'arriver à une détermination exacte de l'espèce à moins d'utiliser des moyens techniques plus importants telle que la spectroscopie de masse.

### F. PROBLEMES RELATIFS AUX ALLEGATIONS DE SANTE DU MAITAKE

Nous venons de voir que, sur le marché des compléments alimentaires, il était communément admis que le Maitake était le nom synonyme de *Grifola frondosa* et cela sans aucun fondement taxinomique. Quand bien même il le serait, d'autres facteurs permettraient encore de douter de l'identité exacte du champignon contenu dans les compléments alimentaires où Maitake serait mentionné.

Que les compléments alimentaires soient vendus dans un but thérapeutique n'est plus un secret. Précédemment, nous évoquions d'ailleurs l'intérêt et le recours nouveau à ces médecines traditionnelles qui le plus souvent ont une origine asiatique.

Quoiqu'il en soit, à la désignation Maitake sont très souvent associées des allégations de santé telles que « renforcement des défenses naturelles » ou « régulation du cholestérol..., de la glycémie..., des triglycérides ». Il est, de plus, souvent affiché que la consommation du Maitake (désignation japonaise) est issue d'une longue tradition chinoise... ? Qu'il est « adaptogène » ou qu'il renforce la vitalité... ?

Que signifient ce paradoxe et ce terme médical pour le moins exotique ? A quelle médecine traditionnelle les allégations de santé se réfèrent-elles exactement ? Et enfin, quelles propriétés médicinales cette médecine traditionnelle prête-t-elle au Maitake ?

Avant de pouvoir répondre à ces questions, nous jugeons indispensable dans un premier temps de faire une mise au point sur les règles applicables aux allégations nutritionnelles et de santé fixées actuellement par la communauté européenne.

#### **1. Allégations santé et règlement**

Les allégations nutritionnelles et de santé portées par les compléments alimentaires sont soumises au règlement (CE) 1924/2006. Il définit et fixe les règles d'utilisation des allégations de santé. Est considéré comme une allégation ce qui affirme, suggère ou implique l'existence

d'une relation entre, d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants et, d'autre part, la santé. Une liste des allégations santé et de leurs conditions d'emplois est inscrite dans un répertoire tenu à jour par la Commission et consultable sur son site internet. Ce répertoire comporte, pour chaque allégation autorisée, ses conditions précises d'emploi. Il comporte aussi l'indication des allégations refusées et les raisons de ce refus.

Chaque validation d'allégation de santé doit faire l'objet d'une demande au niveau de l'EFSA (European Food Safety Authority) en lui remettant un dossier comportant des études cliniques. Cette autorité émet en retour un avis favorable ou non, en évaluant si l'allégation de santé est scientifiquement fondée. L'autorisation est donnée par la Commission qui prend en compte, entre d'autres facteurs, l'avis de l'EFSA.

## 2. Allégations santé et Maitake

Récemment, une réévaluation des allégations de santé pour les champignons possédant des myco-polysaccharides (polysaccharides des champignons) a été faite en 2012. Le résultat est que ces myco-polysaccharides sont peu ou faiblement absorbés par l'intestin.

Les autorités de santé européennes (EFSA et la Commission européenne) se sont donc prononcées sur certaines allégations santé des compléments alimentaires contenant du shiitaké, du Maitake ou du reishi. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits à base de champignon ne pouvaient pas prétendre aux allégations de santé suivantes :

- A contribuer à maintenir les défenses immunitaires naturelles (Shiitaké et Maitake)
- A aider à maîtriser la glycémie (Maitake) ;
- Ou à stimuler le corps en phase d'épuisement (Reishi).

Ces revendications d'effet sont désormais interdites pour les compléments alimentaires contenant du Shiitaké, du Maitake ou du Reishi<sup>1</sup>. En résumé, les allégations santé du Maitake sont retirées depuis 2012 pour motif que les bêta-D-glucanes ne peuvent pas franchir la barrière intestinale. Pourtant ces allégations sont encore très facilement retrouvées sur les sites commerciaux d'internet. L'origine traditionnelle des allégations de santé y est, de plus, clairement affichée.

## 3. *Origine des sources considérant les vertus thérapeutiques du Maitake*

Pour mettre fin à ce faux suspense, c'est bel et bien la médecine traditionnelle chinoise qui serait la grande inspiratrice des fameuses allégations de santé du Maitake. L'utilisation de la

---

<sup>1</sup> Nous verrons plus tard que les arguments de l'EFSA pourraient éventuellement être remis en question aux vues des derniers travaux portant sur l'absorption des polysaccharides.

désignation japonaise n'est pas à proprement parler un paradoxe puisque l'histoire révèle que « le concept de vie chez les Japonais est inspiré de la vision chinoise développée dans les grands traités de médecine fortement teintés de taoïsme » (Macé, 2002).

Si l'on remonte le cours de l'histoire, les premières descriptions du Maitake seraient apparues dans le *Shennong Bencao Jing* que l'on traduit en français par « le Classique de la matière médicale du Laboureur Céleste » (2737 /2697 av notre ère). Ce livre antique est le plus ancien traité chinois de drogues végétales et aurait été écrit par l'empereur Shennong lui-même (Fig. 3). Cet empereur, appelé également le divin laboureur, est non seulement un héros de la mythologie chinoise mais aussi l'inventeur de la houe et de l'araire. Cet ouvrage ne contenait pas moins de 360 plantes décrites en trois livres et on y retrouvait, par exemple, la description et les indications thérapeutiques du Ling-Zhi, aujourd'hui assimilé à l'espèce *Ganoderma sichuanense* (Wang et al., 2012).

A cette époque, toutefois, il est important de mentionner que les connaissances étaient essentiellement, pour ne pas dire exclusivement, transmises par voie orale. De plus, durant le premier millénaire, les nombreuses révisions qui ont été effectuées à partir du *Shennong Bencao* ont depuis longtemps disparu.

Les versions suivantes et restantes furent publiées en 1578 et comprennent 53 livres dont l'écriture est attribuée à Li shizheng, un médecin herboriste et naturaliste chinois ainsi qu'à son fils. Dans ces livres, on retrouve la description de 1892 substances d'origine diverses : animale (444), végétale (1094), minérale (275) et fongique (20). Li shizheng qui croyait en une médecine préventive disait : " soigner une maladie, c'est comme attendre d'avoir soif pour creuser un puits".

On retrouve également 11 000 prescriptions dont celles, de l'éphédrine (l'une des premières), de l'extrait du ma huang utilisé comme traitement antiasthmatique et vasoconstricteur ou des prémices de la vaccination contre la variole. Les deux premiers livres reprennent les plantes du *Shennong Bencao* ainsi que de nombreux textes classiques de la médecine chinoise de Huangdi (2674/2575 av notre ère), dit le souverain Jaune.

En Chine dès le IX<sup>ème</sup> siècle, on retrouve des traces de culture de champignons notamment du shiitake (*Lentinula edodes*). Elles permettaient de faire face à la demande toujours grandissante en champignons thérapeutiques. Cette activité agricole a perduré et s'est accentuée au cours du temps. Par exemple, au cours des dernières décennies, la production de champignons en Chine a été multipliée par 150. Plus de 35 millions de personnes travaillent dans cette industrie en 2013. La Chine représente 85% de la production de champignons mondiale dont seulement 5% sont destinés à l'exportation. Pour maintenir les rendements et les capacités de production, des nouvelles techniques de culture ont été développées afin de subvenir à la demande grandissante en champignons.



Figure 9: Photographie du recueil de Shennong Bencao Jin (Wikipédia, 2019)

En Asie, le Maitake est essentiellement cultivé à des fins médicinales. Pour la médecine traditionnelle chinoise, Il est considéré comme un adaptogène de première classe, c'est-à-dire qu'on le considère comme un tonique aidant le corps à trouver l'équilibre. Cette notion d'équilibre est essentielle en médecine traditionnelle chinoise.

#### 4. Les bases de la médecine traditionnelle chinoise (MTC)

La MTC possède sa propre philosophie ainsi que sa propre symbolique. Elle enseigne depuis des millénaires que tout est lié et que l'être humain est un tout complexe dont l'équilibre et l'harmonie dépendent d'un mode de vie sain autant sur le plan physique que psychique. Elle recherche également à rétablir l'équilibre entre l'énergie intérieure du corps et les différents organes, de même qu'entre le corps et l'environnement extérieur.

Dans la MTC, la maladie est donc perçue comme un déséquilibre ou une dysharmonie lorsque, par exemple, le corps ne peut plus s'adapter au stress extérieur ou intérieur. C'est cette capacité d'adaptation au stress qui permet de maintenir un corps en bonne santé.

Par conséquent, la prévention est au cœur de la médecine traditionnelle chinoise. On raconte qu'autrefois, le tradipraticien n'était payé qu'à la condition que le patient reste en bonne santé. L'acupuncteur, par exemple, est censé régulariser les énergies du corps avant que la maladie n'apparaisse.

L'un des points clé est, donc, la notion de terrain : face à une agression, chaque individu réagit à sa manière et selon sa propre constitution. Une même cause ne fournira pas la même réponse et par conséquent un même symptôme ne vient pas forcément du même déséquilibre.

On en arrive à la notion de médecine Holistique (du tout) dont la pratique consiste à soigner le corps entier et tous les organes dans l'objectif de rétribuer l'harmonie entre le patient, son environnement et son énergie interne (Oudou, 2000).

### 5. *Exportation de la médecine traditionnelle chinoise en Europe*

C'est à la fin du XVI<sup>e</sup> siècle que la médecine traditionnelle chinoise commence à arriver en Europe. Elle voit sa popularité augmenter principalement à partir de la fin du siècle suivant et durant tout le XVIII<sup>e</sup> siècle. On peut alors voir apparaître des ouvrages dédiés à la MTC comme par exemple « Les secrets de la médecine des chinois consistant en la parfaite connaissance du pouls » rédigé en 1661 par Philippe Charvys.

Toutefois, ce n'est pas tant l'antériorité historique que les changements politiques récents qui auront permis à la médecine traditionnelle chinoise de s'implanter progressivement dans la société occidentale. En effet, dès la proclamation de l'avènement de la république populaire de Chine en 1949, Mao Zedong permit le développement de la MTC afin de prodiguer des soins peu coûteux à la population rurale. Avant la révolution, le parti communiste considérait la MTC comme un ensemble de croyances et de superstitions qui faisaient obstacle aux progrès et à la science qu'elle promouvait. Mao Zedong redonna de l'intérêt à la culture (alors que celle de l'agriculture allait de soi) chinoise en déclarant entre autres : « La médecine traditionnelle chinoise est un grand trésor du patrimoine et tout doit être fait pour l'explorer et l'élever au plus niveau de la connaissance ». C'est ainsi qu'en 1980, la MTC fut inscrite dans le système de soin chinois et qu'après les années 90, la mondialisation aidant, la Chine a pu développer son potentiel commercial, mercantile pour d'autres, à travers 'le monde occidental' (Stephan, 2011).

Finalement, les raisons du succès actuel de la médecine traditionnelle chinoise, plutôt qu'une autre, tiendraient peut-être plus d'une coïncidence historique entre d'une part la volonté politique d'un pays de promouvoir sa médecine autant pour des raisons de rayonnement culturel et économique que pour des raisons de propagande et d'autre part le désir d'un retour à la naturalité émise par une société en perte de repères ou en quête de ses racines.

Ces dernières décennies, le succès de la MTC à travers le monde fut tel qu'il incita de nombreux scientifiques à se pencher sur les activités pharmacologiques du Maitake ou du *Grifola frondosa*

### III. LES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DE *GRIFOLA FRONDOSA*

Dans cette partie, nous sortons du contexte des compléments alimentaires et de ses allégations pour rejoindre la thématique scientifique axée sur la recherche préclinique, pharmacologique et clinique des effets du *Grifola frondosa*.

La plupart des travaux dont nous parlerons dans ce chapitre ont fait le choix de synonymiser Maitake et *Grifola frondosa*. Pour les raisons de problèmes d'identification mentionnés précédemment, nous nous focaliserons uniquement sur les activités pharmacologiques, en admettant qu'elles proviennent toutes d'une seule et même espèce: *Grifola frondosa* (Dicks. : Fr.) S.F. Gray

La famille chimique responsable des activités pharmacologiques que nous avons pu recensées est principalement de nature polysaccharidique (Zhang *et al.* 2018). Les polysaccharides fongiques sont généralement constitués d'une chaîne principale de molécules de D-glucopyranose (ou glucose cyclisée) avec des ramifications également constituées de D-glucopyranose. Le type de liaison entre les molécules de D-glucopyranose est soit de type  $\beta$  ou  $\alpha$  et relie les atomes de carbone : 1,4 ; 1,3 ou 1,6.

Dans leur état naturel, les polysaccharides sont majoritairement situés entre la membrane cellulaire et la paroi fongique. Ils sont extraits puis fractionnés par différents procédés schématisés par la figure 10.

Une activité biologique ou pharmacologique sera également retrouvée pour des fractions issues d'extraction apolaire du sporophore ou pour l'ensemble de l'organe de reproduction, conditionné sous une forme pulvérisée.

Selon la fraction étudiée, ou lorsqu'il s'agira du sporophore, les activités thérapeutiques recensées sont de nature variée :

- Anticancéreuse
- Antioxydante
- Immunostimulante
- Hypoglycémiant
- Hypocholestérolémiant
- Hypotensive
- Antimicrobienne

### A. Schéma général de production et description des fractions polysaccharidiques de *G. frondosa*

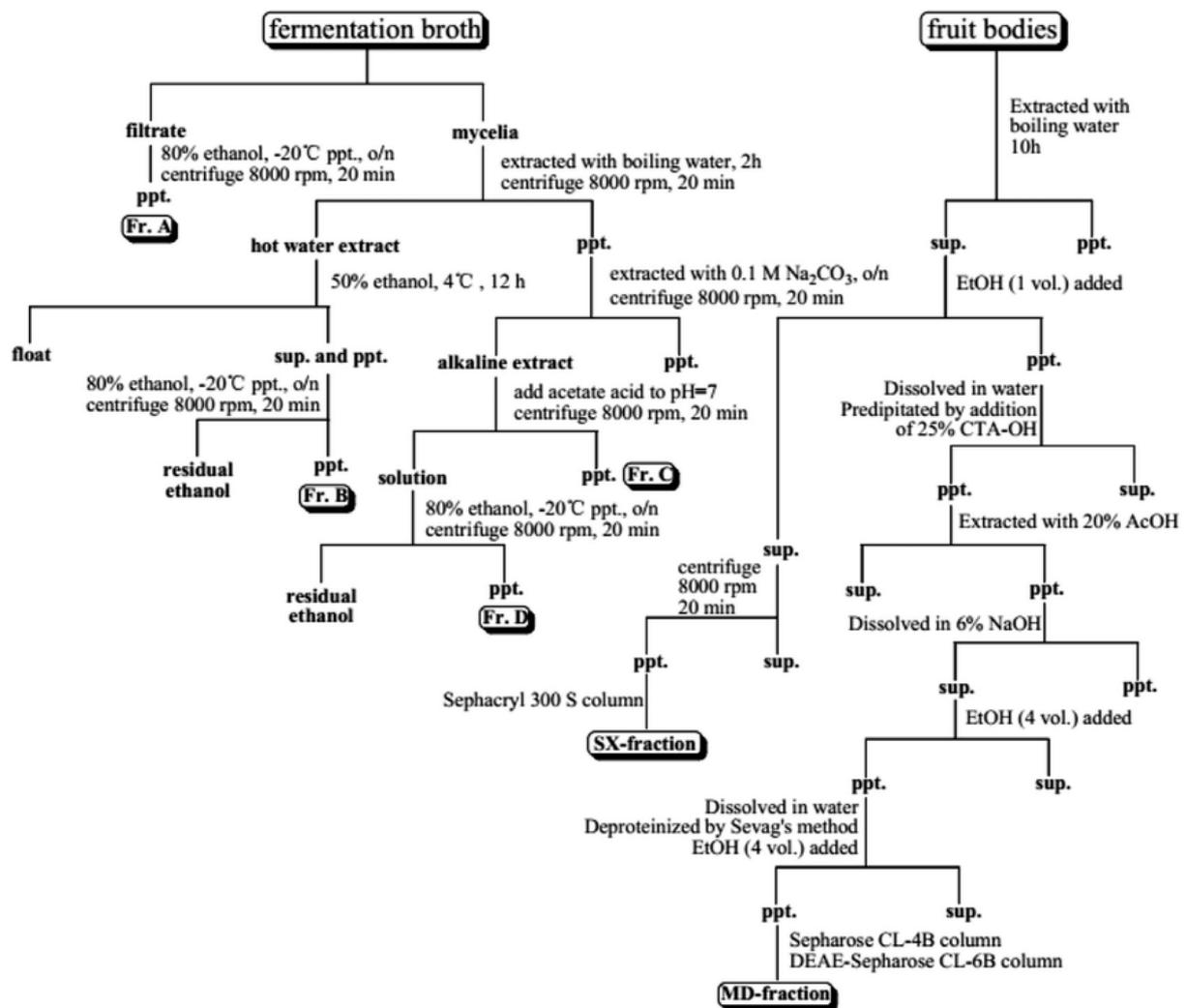


Figure 10: Méthodes d'extraction de différentes fractions de *Grifola Frondosa*

Pour obtenir les différentes fractions polysaccharidiques, on filtre le milieu de culture contenant le mycélium. Après filtration, on récupère le filtrat que l'on fait précipité par ajout d'éthanol 80 % à  $-20^{\circ}\text{C}$ . La première fraction (FrA) ainsi obtenue est surtout riche en  $\alpha$ -glucane. Ensuite, il faut effectuer une extraction aqueuse à reflux du mycélium ou du sporophore (Fig. 10 ; He *et al.*, 2018). On centrifuge jusqu'à l'obtention de deux phases : mycélium ou sporophore résiduel et surnageant. Alors que le sporophore résiduel n'est pas exploité, le mycélium sera extrait en milieu alcalin, et les surnageants précipités par l'ajout d'éthanol. D'autres processus d'extraction par précipitation suivi de purification partielle par centrifugation ou dialyse sont par la suite réalisés. L'étape finale de purification nécessite parfois de réaliser une chromatographie d'affinité sur colonne à échanges ioniques de type DEAE ou Sephadex (Fig.10).



Maitake est mise en suspension dans de l'eau chaude ( $> 80^{\circ}\text{C}$ ), puis extraite à la température de  $121^{\circ}\text{C}$  pendant 30 minutes. Ensuite, l'extrait aqueux est séparé par centrifugation et les grosses particules sont précipitées par addition d'éthanol à une concentration de 50%. Le précipité est dissous dans de l'eau distillée puis le surnageant est recueilli par addition d'éthanol (concentration finale de 25%). Le précipité (YM-2A) est recueilli par addition d'éthanol (concentration finale de 42%), puis dissous dans de l'eau distillée et enfin lyophilisé. Cette fraction est principalement composée de  $\alpha$ -1,4-D-glucane ramifiée  $\alpha$ -1,6-D-glucane.

### 3. Le Grifolan :

Le Grifolan est extrait de la poudre de *Grifola frondosa* (Mao *et al.*, 2007). Avant l'extraction, le mycélium est chauffé à  $60^{\circ}\text{C}$  durant 4 heures, dans 10 volumes d'éthanol à 80% afin d'enlever les matières grasses. Le mycélium dégraissé est mis en suspension dans 20 volumes d'eau distillée et mis à l'autoclave pendant 20 minutes. Cette extraction est répétée 3 fois. L'extrait est ensuite réduit puis dialysé. La fraction de polysaccharides est précipitée en ajoutant 4 volumes d'éthanol à 95% à une température de  $4^{\circ}\text{C}$  pendant 24 heures. Les résidus de l'extraction à l'eau chaude sont extraits à  $4^{\circ}\text{C}$  pendant 24 heures dans une solution de soude à 1%, contenant 4% d'urée. Cette étape est répétée trois fois. L'extrait est neutralisé par de l'acide acétique. Le précipité produit est retiré. Après dialyse, le surnageant est précipité par ajout d'éthanol à 95% à  $4^{\circ}\text{C}$  pendant 24h. Ce précipité est un  $\beta$ -1,3-D-glucane ramifié  $\beta$ -1,6-D-glucane et pèse  $5.10^6$  Daltons (Ohno *et al.*, 1986).

### 4. Le MaitakeGold 404 (MTG404)

C'est une fraction riche en polysaccharides extraits de jeunes sporophores (Vetvicka & Vetvickova, 2014). Elle s'obtient par une extraction aqueuse à  $100^{\circ}\text{C}$  ou plus, sous pression, pendant au moins 30 minutes. A l'extrait on ajoute de l'éthanol, entre 20% à 60% du volume final. Le précipité ou surnageant est éliminé par filtration. L'alcool résiduel est éliminé par chauffage jusqu'à l'obtention d'une poudre de poids moléculaire moyen 1000 KDa. Le MTG404 est produit par Yukiguni Maitake Co. (Niigata, Japan).

### 5. La fraction GFP-A

Cette fraction provient du sporophore que l'on broie jusqu'à l'obtention de fines particules de  $30\ \mu\text{m}$ . La poudre obtenue est dégraissée à l'éthanol bouillant. Les résidus sont décoctés deux fois pendant 2h avec 2 litres d'eau à  $80^{\circ}\text{C}$  ; 2/5<sup>ème</sup> d'alcool sont ensuite ajoutés au surnageant qui sera maintenu à  $4^{\circ}\text{C}$  pendant 12h. Après filtration et dessiccation du surnageant, la séparation chromatographique de l'extrait sec permet l'obtention de 2 fractions, dont la plus importante (GFP-A) est purifiée à 90%. Ce polysaccharide de haut poids moléculaire est composé d'une chaîne principale  $\alpha$ -1,4-D-Glucane, ramifiée  $\alpha$ -1,6-D-Glucane (Ma *et al.*, 2016).

## 6. Le Grifolaone A :

Le Furanone (S)-methyl 2-(2-hydroxy-3,4-dimethyl-5-oxo-2,5dihydrofuran-2-yl) acétate ou Grifolaone A est obtenu par le procédé suivant : le mycélium est cultivé 7 jours à 25°C sur un milieu PDA (pomme de terre à 200 g / L, dextrose à 20 g / L et agar à 15 g / L; He *et al.*, 2016). Des bouchons de la culture sont découpés et utilisés pour ensemercer 100 ml d'un milieu PDB (=PDA sans agar). Le milieuensemencé est incubé à 26°C pendant 7 jours et soumis à un agitateur magnétique réglé à 160 tpm. On obtient une solution primaire. Par la suite, 10 mL de la solution primaire est transférée dans 100 ml de milieu PDB. On laisse incubé 30 jours à 26°C et sous agitation 1160 tpm. Le mycélium est éliminé par filtration et le surnageant est extrait 3 fois à volume égal d'acétate d'éthyle. L'acétate d'éthyle est éliminé par évaporation et l'extrait sec purifié sur une colonne chromatographique

## 7. La fraction SX :

C'EST UNE FRACTION SOLUBLE DU MAITAKE ENTIER REDUIT EN POUDRE QUI CONTIENT UNE GLYCOPROTEINE DE 20.000 DALTONS (PREUSS ET AL., 2010). LES MODALITES D'OBTENTION DE LA FRACTION SX SONT CELLES PRESENTEES SUR LA FIGURE 10.B. LES PROPRIETES DES DIFFERENTS EXTRAITS

Depuis quelques décennies, la recherche d'une activité pharmacologique à partir du sporophore, du mycélium ou des fractions susmentionnées de *G. frondosa* a fait l'objet de nombreux travaux.

Ces essais ont été réalisés principalement sur différents modèles cellulaires, mais aussi sur l'animal au stade préclinique ou sur l'homme en essai clinique. Plusieurs activités ont été recensées :

### 1. Anticancéreuse :

Le cancer est issu de l'expansion clonale d'une cellule qui devient immortelle et qui se divise à l'infini. Face à cela, l'organisme a deux façons différentes de réagir.

L'apoptose : si l'accumulation des mutations dans son génome est trop délétère, la cellule programme sa destruction. Pour cela, elle active des voies de signalisation intracellulaire par le biais de protéines appelées caspases.

Le système immunitaire : il régule le nombre trop important de cellules cancéreuses en activant par exemple les macrophages, les Natural Killers (NK) et les lymphocytes T cytotoxiques. L'organisme met en jeu l'immunité innée et acquise pour aboutir soit à la phagocytose ou soit à la lyse des cellules cancéreuses. De nombreuses études montrent que

les fractions riches en  $\alpha$ - ou  $\beta$ -glucanes sont particulièrement actifs pour stimuler les cellules de l'immunité.

### 1. Essai in vitro :

La fraction D testée sur le cancer de la prostate montre une activité cytotoxique dose dépendante sur des cellules prostatiques cancéreuses humaines : on obtient 95% de mort cellulaire en 24h pour des concentrations supérieures ou égales à  $480 \mu\text{g.ml}^{-1}$  (Fullerton *et al.*, 2000).

En 2011, la fraction D a été testée sur des cellules cancéreuses humaines d'origine mammaire et de lignée MCF7 (Soares *et al.*, 2011). Ces cellules ont été mises en contact avec des doses croissantes de fraction D pendant 24h. Ces tests ont permis de mettre en évidence l'induction de 29 gènes pro apoptotiques dont celui de BAK-1 (BCL2-antagoniste-killer1) qui est exprimé au niveau des mitochondries. Son expression favorise le passage des cytochromes C vers le cytoplasme, ce qui a pour effet d'activer l'apoptose des cellules par la voie des caspases. Il a été, ainsi, mis en évidence une diminution de la survie des cellules cancéreuses ainsi qu'une diminution de leur capacité à former des métastases.

La vitamine C, ou acide ascorbique, est un composé retrouvé dans les plantes et les champignons. C'est un anti oxydant très puissant qui peut capter les radicaux libres créés par les réactions cellulaires et diminuer fortement les effets indésirables des chimiothérapies. Lee *et al.*, (2015) démontre que la vitamine C augmente l'activité de p53. Cette protéine joue un rôle important dans la régulation du cycle cellulaire. En cas de lésion de l'ADN, p53 est activé, entraînant l'apoptose ou la réparation du génome. Son inactivation constitue un facteur de risque dans l'apparition du cancer (**Fig. 12**). Les mêmes auteurs montrent également que la vitamine C diminue l'activité d'une onco-protéine P34<sup>SEI-1</sup> d'activité anti-apoptotique. Ce mécanisme implique une ubiquitine ligase (SIAH1) qui serait responsable de la polyubiquitination de la P34<sup>SEI-1</sup> p53 dépendante, qui à terme entrainerait sa dégradation par les lysosomes.

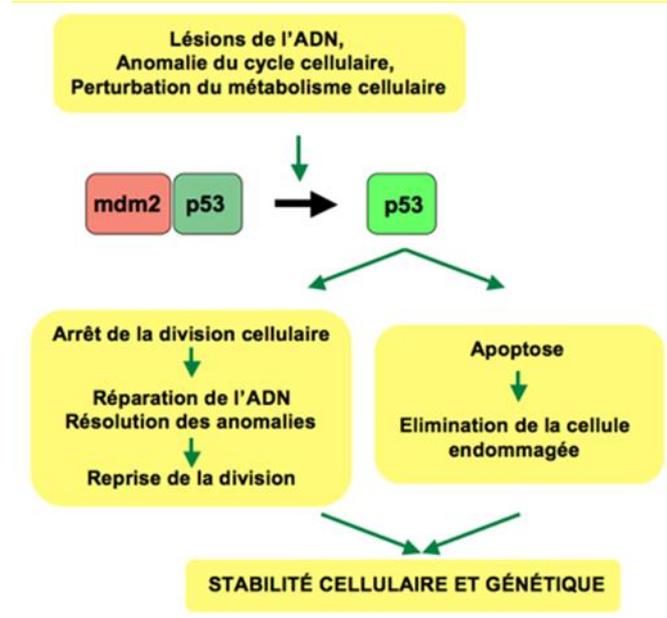


Figure 12: Importance de P53 dans la régulation du cycle cellulaire (Wikipédia, 2019)

## 2. Essais sur l'animal :

Une étude de Zhang *et al.* (2017) effectuée sur des cellules cancéreuses humaines d'origine mammaire de type MCF7 et MDA-MB231, ainsi que sur ces mêmes cellules injectées à des souris, a mis en évidence un effet cytotoxique déclenché par l'ingestion de polysaccharides issus de *G. frondosa*. La cytotoxicité est due à une augmentation de l'apoptose des cellules cancéreuses occasionnée par l'expression mitochondriale du gène codant pour la protéine Bcl-2. Celle-ci entraîne le passage du cytochrome C dans le cytoplasme qui se lie au facteur activateur des protéases apoptotiques (APAF1). Ce qui a pour conséquences, l'activation d'une cascade de réaction dont le but final est d'activer les caspases, enzymes protéolytiques responsables de l'apoptose.

Sur des souris, l'injection de fraction MD [enrichie en polysaccharides de type  $\beta$ -1,6-glucane avec des ramifications  $\beta$ -1,3-glucane] par voie intrapéritonéale (IP), deux jours avant l'injection caudale de cellules tumorales de type colorectal, réduit le risque de voir apparaître des métastases pulmonaires (Masuda *et al.*, 2008). La stimulation des 'Natural Killers' (NK), des cellules présentatrices de l'antigène (CPAg), suppléé par l'inhibition de la protéine ICAM-1 (impliquée dans l'adhésion des cellules tumorales à l'épithélium vasculaire) sont les mécanismes immunitaires qui induisent cette inhibition. L'injection de la MD fraction provoque, en effet, une augmentation de l'activité cytotoxique des NK, ainsi qu'une augmentation de sécrétion d'IL<sub>12</sub> (Interleukine 12) par les CPAg. Les IL<sub>12</sub> permettent la maturation des cellules T naïves en Th<sub>1</sub> et par conséquent l'initiation ou la mise en place de l'immunité acquise. Elles entraînent également la sécrétion par les NK de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF $\alpha$  et l'interféron  $\gamma$ . Celles-ci auront pour effet d'inhiber la prolifération des cellules tumorales.

Plus récemment, l'administration orale de la fraction YM-2A, riche en  $\alpha$ -glucane hydrosoluble de type  $\alpha$ -1,4- ramifiée  $\alpha$ -1,6- , à la dose de 2,5 et 5 mg / j pendant 14 jours chez la souris, a eu un effet anti tumoral. Cet effet a été occasionné par :

- la prolifération des cellules présentatrices d'antigène, des cellules dendritiques et des macrophages
- une stimulation de la production de cytokines pro inflammatoires telles que l'IL-12 ou le TNF- $\alpha$  (Masuda *et al.*, 2017).

Le complément alimentaire Maitake Pro4X© contenant 30% de la fraction D a été injecté, par voie IP, à des souris BALBc (lignée consanguine albinos générée par une mutation qui bloque la production de mélanine) à la dose de 5mg/kg pendant les 15 jours précédant l'injection de cellules murines cancéreuses de type LM3. Dans 60 % des cas, le prétraitement a permis d'éviter l'apparition de tumeur mammaire, contre seulement 3 % pour le groupe témoin (Roldan-Deamicis *et al.*, 2016).

La fraction D a également été testée en association avec la carmustine, un anti cancéreux cytostatique alkylant connu pour sa capacité à inhiber potentiellement une enzyme impliquée dans certains cas de chimiorésistance : la glyoxalase-1 (Finkelstein *et al.*, 2002). Bien que *Grifola frondosa* ne possède pas de cytotoxicité, son association avec la carmustine permet non seulement d'augmenter l'effet anti-cancéreux du principe actif alkylant mais aussi d'accentuer l'action inhibitrice de la carmustine sur la glyoxalase-1. Par conséquent, l'association carmustine et fraction D permettrait de diminuer à la fois les doses de médicaments mais aussi la résistance au traitement chimiothérapeutique.

### 3. Résumé

Tableau 4: Récapitulatif des études montrant un effet anti cancéreux de *G. frondosa*

POLYSACCHARIDE	ÉTUDE	LIEU D'ACTION	MECANISME SUPPOSE	SOURCE
<b>FRACTION D</b>	In vitro	Cellule PC-3	Oxydation et cytotoxicité des cellules cancéreuse	Fullerton <i>et al.</i> 2000
<b>FRACTION D</b>	In vitro	MCF7	Augmentation de KAK-1 et cytochrome C	Soares <i>et al.</i> 2011
<b>VITAMINE C</b>	In vitro	MCF7	Anti oxydant Inducteur de p53	Lee <i>et al.</i> 2015
<b>FRACTION MD</b>	Souris/ IP	Immunité	Inducteur Th1 + anti métastatique	Masuda <i>et al.</i> 2008
<b>YM-2A</b>	Souris/ Oral	Immunité	Prolifération des CPA	Masuda <i>et al.</i> 2017
<b>MAITAKE PRO4X</b>	Souris/IP	Métastase	Anti angiogenèse	Roldan-Deamicis 2016
<b>FRACTION D+ CARMUSTINE</b>	In vitro	Cellule PC-3	Anti glyoxalase1=diminution	Finkelstein <i>et al.</i> 2002

	des doses de carmustine		
<b>POLYSACHARIDES DE <i>G. FRONDOSA</i></b>	In vitro/in vivo (voie orale)	MCF-7 MDA- MB231 souris	Apoptose médiée par les mitochondries notamment caspase 3  Zhang <i>et al.</i> 2017

## 2. Antioxydante

L'oxydation est un processus naturel retrouvé lors de la production d'énergie chez les organismes vivants grâce aux mitochondries. Parallèlement à l'énergie fabriquée, l'oxydation produit des espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui entraînent le vieillissement des cellules, et favorisent la cancérisation. Pour lutter contre les effets délétères de l'oxydation, des antioxydants sont utilisés.

### 1. Essai in vitro :

Différents extraits de *Grifola frondosa* ont été testés : une extraction aqueuse à basse et à haute température ainsi qu'une extraction alcoolique. L'activité des extraits a été comparée afin de déterminer leur pouvoir anti oxydant *in vitro*. Selon Yeh *et al.* (2011), les phénols et les flavonoïdes, fortement présent dans le sporophore du *G. frondosa*, jouent le rôle d'antioxydant.

- Ils piègent les radicaux libres, les ions superoxydes
- maintiennent le pool de composés antioxydants
- chélatent les ions Fe<sup>2+</sup>

D'autres composés antioxydants tels que la vitamine C, l' $\alpha$ -tocophérol et le  $\beta$ -carotènes ont également été détectés.

### 2. Essai in vivo :

Plusieurs extraits de champignons, dont celui de *Grifola frondosa*, ont été testés sur des rats sur lesquels une hépatite aigüe a été déclenchée par l'injection de paracétamol (1g/kg). Le Maitake montre un effet hépato-protecteur marqué par la réduction significative de l'augmentation des transaminases ASAT et ALAT (aspartate et alanine transférase ; témoins enzymatiques sanguins permettant de dépister une atteinte hépatique). Cet effet hépato-protecteur a été observé pour les extraits aqueux de *Grifola frondosa* et de *Lentinula edodes* à la dose de 100 mg/kg (Soares *et al.*, 2013).

Différentes hypothèses ont été émises quant à leur mécanisme d'action :

- la première serait une préservation de l'intégrité de la structure de la membrane cellulaire des hépatocytes.
- La deuxième hypothèse serait une action favorisant la forme réduite du glutathion dans l'organisme (la N-acétylcystéine est utilisé pour le même principe chez l'Homme en cas d'intoxication par le paracétamol).
- La dernière hypothèse serait que les extraits de ces champignons induisent une protection hépatique par la capture directe des radicaux libres. A ce jour ces hypothèses ne sont pas encore confirmées ou invalidées.

### 3. Résumé

Tableau 5 Récapitulatif des études montrant un effet anti oxydant de *G. frondosa*

POLYSACCHARIDE	ÉTUDE	LIEU D'ACTION	MECANISME SUPPOSE	SOURCE
EXTRAIT A L'EAU	In vitro	Phénol et polyphénol	Chélation des ions $Fe^{2+}$ et superoxyde	Yeh <i>et al.</i> 2011
EXTRAITS DE CHAMPIGNON	Rat	hépatoprotecteur	Maintient structure membranaire Favorisant le glutathion réduit Capture de radicaux libre	Soares <i>et al.</i> 2013

### 3. Immunomodulatrice

L'immunomodulation est la capacité d'une substance à jouer sur la balance immunitaire, de façon positive en l'augmentant ou en la diminuant : on parle alors d'immunostimulant ou d'immunosuppresseur. Par exemples, les cytokines sont des agents immunomodulateurs.

#### 1. Essai in vitro :

Un nouveau polysaccharide constitué principalement de molécules de glucopyranose et dont l'enchaînement des liaisons est de type 1,4 a été testé sur des macrophages de souris de type RAW264.7. Une prolifération et une augmentation de l'activité des macrophages a été constatée. Selon les auteurs, c'est l'activation du récepteur TLR4 qui, via la voie traductionnelle MyD88, activera indirectement le facteur de transcription NF- $\kappa$ B (Hou *et al.*, 2017).

Sur ces mêmes cellules, Ma *et al.* (2016) ont testé un autre polysaccharide de type  $\alpha$ -glucane (GFP-A), présentent un haut poids moléculaire et une chaîne principale de type de 1,4- $\alpha$ -D-Glucose avec des ramifications de type 1,6. Ce polymère qui intervient dans l'expression du

récepteur TLR-4, active NF- $\kappa$ B, un facteur de transcription qui favorise la prolifération des macrophages ainsi que la synthèse de cytokines pro-inflammatoires telle que le TNF $\alpha$ .

GFP-1, quant à lui, est un polysaccharide dont la chaîne principale est composée de 1,6- $\beta$ -D-glucane avec des ramifications 1,3- $\alpha$ -D-fucopyranosyl. On l'extrait par précipitation alcoolique d'un extrait aqueux du mycélium, suivi d'une purification par CLHP. La fraction GFP1 montre une inhibition de la réplication de EV71, un entérovirus ARN simple brin responsable du syndrome pied main bouche, dans les cellules infectées et favorise l'apoptose de ces cellules en inhibant la destruction de caspase 3 par EV71 (Zhao *et al.*, 2016).

Enfin, Adachi *et al.* (1994) ont testé le grifolan<sup>®</sup> sur cellules de type RAW264.7. L'activité du TNF- $\alpha$ , de l'interleukine 1 et de l'interleukine 6 a augmenté proportionnellement à la dose du grifolan<sup>®</sup> administrée.

## 2. Essai sur l'animal :

Sur des souris BALBc stressées artificiellement par des chutes de température quotidienne, Vetvicka & Vetvickova (2011) ont testés séparément le 'MTG' (ou  $\beta$ -glucane issus du Maitake), le 'WSE' (un extrait aqueux et purifié de racines et de feuilles d'une plante indienne *Withania somnifera*) et 'WB635', une association de 'MTG' et de 'WSE'. Toutes les souris présentaient des signes biologiques de stress caractérisés par une augmentation de la concentration en cortisone, une diminution de sécrétion des IL<sub>6</sub>, IL<sub>12</sub> et IFN $\gamma$  et enfin une diminution de la phagocytose. Sur les 3 groupes (MTG, ou WSA, ou MTG+WSA), toutes les souris ont présenté une diminution des effets induits par le stress. Le groupe WB635 est le seul groupe où le taux de cortisone est retombé à ses valeurs naturelles

Une étude menée par Park *et al.* (2015), a montré que l'administration de 250mg/kg et 500mg/kg d'un extrait purifié de polysaccharides de *Grifola frondosa* à des souris, permettait de diminuer :

- les lésions de la peau
- les cytokines pro-inflammatoires telles qu'IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 et TNF $\alpha$
- les symptômes de la dermatite atopique.

La dermatite atopique est une maladie multifactorielle génétique et environnementale, entraînant une inflammation chronique de la peau, qui se traduit par l'apparition d'un érythème et de démangeaisons pouvant aller jusqu'à une lichénification

IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF $\alpha$ , sont des cytokines pro-inflammatoires de la voie Th1, elles activent les lymphocytes T et en phase aiguë entraînent une production de médiateurs pro-inflammatoires. Ces résultats montrent qu'en jouant sur la balance immunitaire *Grifola frondosa* pouvait diminuer les conséquences histologiques des dermatites atopiques telle que l'hypertrophie de l'épiderme. Cela en fait une excellente alternative aux corticoïdes topiques habituellement prescrits, et dont les effets peuvent être indésirables sur le long terme.

Kodama *et al.* (2004) ont étudié les effets de l'administration par voie intra péritonéale de la fraction D sur des souris C3H/HeJ, (déficientes en récepteur TLR4). Les résultats ont montré que la fraction D améliorait la réponse immunitaire innée via la stimulation des cellules NK et des macrophages, mais aussi, de manière préférentielle, la voie Th<sub>2</sub> de la réponse immunitaire acquise.

### 3. Essai sur l'homme :

Dans le cadre d'essais cliniques de phase I et II, incluant des personnes en rémission de cancer du sein post-ménopausique, des extraits hydro-alcooliques de Maitake, dont la préparation est décrite par Nanba & Kuroda (1987), sont administrés deux fois par jour pendant 21 jours, aux doses suivantes : 0.1 ; 0.5 ; 1.5 ; 3 ; et 5 mg/kg (Deng *et al.*, 2009). La dose optimale pour laquelle la réponse immunitaire a été la plus importante est comprise entre 5 et 7 mg/kg/jour (soit entre 2,5 et 3,5 mg/kg matin et soir), et concerne les cytokines IL-2, IL-10, TNF- $\alpha$  et IFN- $\gamma$ . La stimulation de la sécrétion d'IL-10 est associée à une action anti-inflammatoire et une action limitant les réactions allergiques et auto-immunes. Par conséquent, IL10 aurait dû normalement faire baisser la production des 3 autres cytokines.

L'ingestion de *G. frondosa* entraîne donc une réponse immunitaire beaucoup plus nuancée, dont l'issue échappe encore à la compréhension des auteurs. Ainsi, cette étude qui révèle une réponse immunitaire variable, à la fois immunostimulante et immunosuppressive, permet de mettre en relief les propriétés immuno-modulatrices du *G. frondosa*. Toutefois, leur expressions restent encore mal comprises et nécessitent une étude approfondie des interrelations existantes entre les différentes cytokines. De plus, les auteurs recommandent la prudence quant aux effets immunosuppresseurs de ce champignon chez les patients atteints de cancer.

Pour résumer, les différentes études exposées ici montrent :

Qu'il existe une corrélation entre la stimulation de l'immunité par les polysaccharides et la réponse anticancéreuse (**Fig. 13** ; He *et al.*, 2018).

Les cellules immunitaires stimulées sont celles impliquées dans l'immunité innée et acquise, avec une préférence pour la stimulation de la voie Th<sub>1</sub> et la formation de LcT cytotoxiques

La réponse antitumorale se traduit particulièrement par un effet apoptotique et par une diminution du risque d'apparition de métastases.

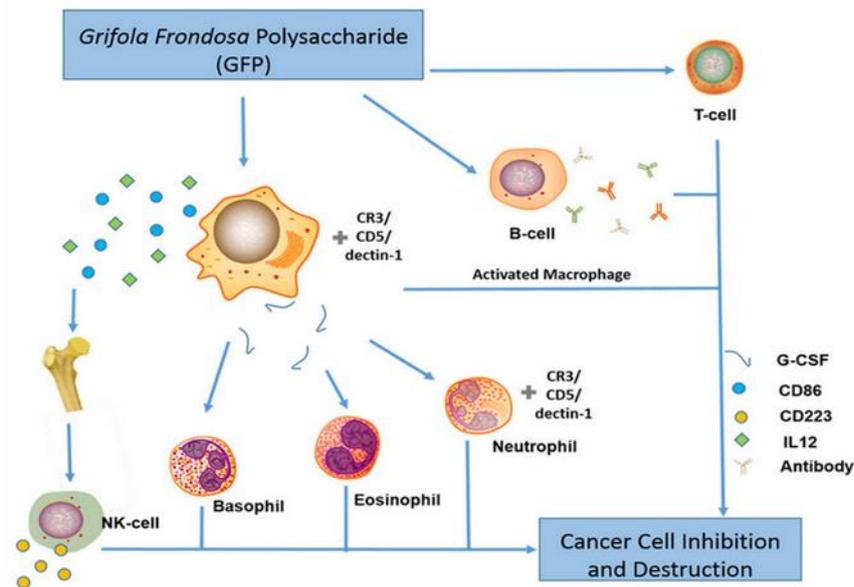


Figure 13: Action immunomodulatrices et anticancéreuses des polysaccharides de Grifola Frondosa

#### 4. Résumé

Tableau 6 Récapitulatif des études montrant un effet immunomodulateur de G. frondosa

POLYSACCHARIDE	ÉTUDE	LIEU D'ACTION	MECANISME SUPPOSE	SOURCE
<b>GFPS</b>	In vitro	Cellule Raw264.7 Macrophage	Prolifération par activation TLR4	Hou <i>et al.</i> 2017
<b>GFP-A</b>	In vitro	Cellule Raw 264.7 Macrophage	Proliféraion par activation TLR4	Ma <i>et al.</i> 2016
<b>GFP1</b>	In vitro	Cellules RD Muscle squelettique	Inhibition de l'activation de pro caspase 3	Zhao <i>et al.</i> 2016
<b>GRIFOLAN</b>	In vitro	Cellule raw264.7 Macrophage	Augmentation des cytokines TNF-alpha,IL-1,IL-6	Adachi <i>et al.</i> 1994
<b>MTG404</b>	Souris BalB/c Voie orale	immunité	Augmentation de : IL-6, IL-12, IFN-γ, Augmentation de phagocytose desNK	Vetvicka and Vetvickova, 2014

<b>MELANGE DE ALPHA ET BETA GLUCANES</b>	Souris Voie orale	Macrophages	Action sur la balance immunitaire	Park <i>et al.</i> 2015
<b>WB635 (MTG404 + WSE)</b>	Souris Voie orale	Stress par le froid	Retour à la normale de production des cytokines	Vetvicka and Vetvickova,( 2011)
<b>FRACTION D</b>	Souris IP	Immunité	Stimulation des voies Th1 et Th2	Kodama <i>et al.</i> 2004
<b>EXTRAIT DE POLYSACCHARIDES DE MAITAKE</b>	Homme voie orale	Cellules immunitaire	Stimulation et inhibition de l'immunité par le biais de cytokines	Deng <i>et al.</i> 2009
<b>POUDRE SECHEE DE <i>G. FRONDOSA</i></b>	Souris Voie orale	Expression des gènes	TLR3, Mx1, Rsad2 et Oas1 augmentation de la protection anti virale	Sato <i>et al.</i> 2011

#### 4. Hypoglycémiantes :

Le diabète est une maladie caractérisant un taux de glucose sanguin trop élevé par rapport à la normale, notamment au repos lorsqu'il est supérieur à 1.25g/L. Pour lutter contre le diabète :

- on peut stimuler la sécrétion d'insuline
- administrer de l'insuline en cas de sécrétion déficiente.
- en diminuant l'absorption du sucre au niveau du système digestif.

Les essais que nous mentionnerons dans cette partie évaluent particulièrement les effets sur la santé provoquée par l'ingestion, toutes formes confondues, de sporophores de *G. frondosa*.

##### 1. Essai sur l'animal

En 2001, des études menées par Horio & Ohtsuru (2001) ont mis en évidence que l'apport quotidien (20% de l'apport journalier) pendant 6 mois de *G. frondosa* chez des souris permettait de diminuer leur taux de glycémie.

D'autres études réalisées sur des souris diabétiques non insulino-dépendantes ont révélé que la fraction non polaire d'un extrait de *Grifola frondosa* permettait de normaliser ou de baisser le taux de glucose dans le sang. Cette activité serait due au retard de l'absorption du glucose

provoqué par le blocage de l'alpha amylase et de l'alpha glucosidase dans le tube digestif (Shen *et al.*, 2015).

### b. Résumé

Tableau 7 Récapitulatif des études montrant un effet anti diabétique de *G. frondosa*

SUBSTANCES D'INTERET THERAPEUTIQUE	ÉTUDE	LIEU D'ACTION	MECANISME SUPPOSE	SOURCE
<b>GRIFOLA FRONDOSA</b>	Souris Voie orale	Pancréas, immunité	Diminution des anticorps anti pancréas, Amélioration des symptômes	Horio and Ohtsuru, (2001)
<b>FRACTION NON POLAIRE DE G. FRONDOSA</b>	Souris Voie orale	Taux de sucre dans le sang	Inhibition de alpha glucosidase	Shen <i>et al.</i> 2015

## 5. Hypcholestérolémiante :

Le cholestérol est un composant essentiel de nos cellules, nécessaire au bon fonctionnement du corps humain et en particulier au niveau des membranes cellulaires. L'excès de cholestérol entraîne une accumulation de cholestérol dans les VLDL ou liposomes permettant le transport des lipides dans le corps humain. Pour lutter contre l'excès de cholestérol, on peut limiter l'absorption, mais aussi augmenter son excrétion. Une autre méthode est de bloquer la fabrication endogène du cholestérol. L'excès de liposomes va favoriser la formation des plaques d'athéromes et augmenter le risque d'infarctus.

### 1. Essai sur l'animal

Kubo & Nanba (1997) ont comparé les effets d'une alimentation riche en graisse sur un groupe de rat témoin avec ceux d'une alimentation identique à la première mais à laquelle on associe du sporophores de *G. frondosa*. Après 25 jours, le poids corporel des rats appartenant au groupe champignon s'est normalisé contrairement à ceux du groupe témoin. De même, la quantité de cholestérol excrétée par la vésicule biliaire ainsi que la quantité retrouvée dans les selles a été significativement plus importante dans le groupe « alimentation riche + *G. frondosa* ». Ainsi, *G. frondosa*, en accélérant la métabolisation du cholestérol en sels biliaires, montre une activité hypocholestérolémiante.

Sato *et al.* (2011) ont étudié les effets provoqués par l'ingestion de 3 espèces différentes de champignons réduites en poudre (*Pleurotus ostreatus*, *Grifola frondosa* et *Hypsizigus marmoreus*) sur des souris mâles pendant 4 semaines. Dans le groupe *Grifola frondosa*, il constate :

- des taux de de triglycérides plasmatique et hépatique inférieur à ceux du groupe témoin.
- une augmentation de l'expression des gènes TLR-3, Mx1, Rsad2 et Oas1 impliqués dans la défense immunitaire antivirale

En 2013, Sato *et al.*, comparent l'expression génétique des hépatocytes de souris nourries au maitake (10% de leur apport quotidien) avec celui d'un groupe témoin. Dans le groupe maitake ils constatent que:

- les gènes *scarb1*, *abcg5* et *abcg8* impliqués dans le transport et l'excrétion du cholestérol sont exprimés de manière plus importante.
- une baisse du taux plasmatique de cholestérol grâce à l'activation du récepteur aux leptines.
- une  $\beta$ -oxydation des acides gras bénéfiques sur l'athérosclérose, l'obésité et le diabète.
- une augmentation de l'expression des transporteurs du cholestérol.

Par contre, aucune augmentation de l'excrétion du cholestérol sous forme de sels biliaires dans les selles n'a été constatée.

En 2016, Ding *et al.* testent les effets du *Grifola frondosa* chez le rat hyperlipidémique. Le sporophore réduit en poudre puis dilué au 13ème avec de l'eau purifiée, est administré à la dose de 760 mg/kg/jour pendant 5 semaines. Ils comparent les modifications de l'expression de certains gènes entre les groupes « régime hyperlipidique » et « régime hyperlipidique avec *Grifola frondosa* ». Les résultats constatés pour le second groupe sont les suivants :

- Une diminution des taux de triglycérides, de cholestérol total et de LDL-cholestérol
- Une diminution de l'expression des gènes : 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR), acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase (ACAT2), apolipoprotein B (ApoB), fatty acid synthase (FAS), and acetyl-CoA carboxylase (ACC1)
- Une augmentation de l'expression du gène : 7-alpha-hydroxylase (CYP7A1) qui favorise la conversion du cholestérol en acide biliaire

De plus, le dosage des protéines intra-hépatocytaires, qui comprend les enzymes mentionnées ci-dessus, corrobore celui des ARNm codants. Les effets (relatifs) hypolipémiants et hypocholestérolémiants du régime *G. frondosa* (régime calorique + *G. frondosa*) sont donc corrélés aux variations de la teneur en enzymes impliquées dans le métabolisme lipidique.

Enfin, une diminution de l'oxydation des LDL et des ApoB que l'on corrèle avec un risque réduit de formation de plaque d'athéromes, a également été observée.

L'action de *G. frondosa* sur les facteurs de risques d'accident cardiovasculaire est donc doublement préventive.

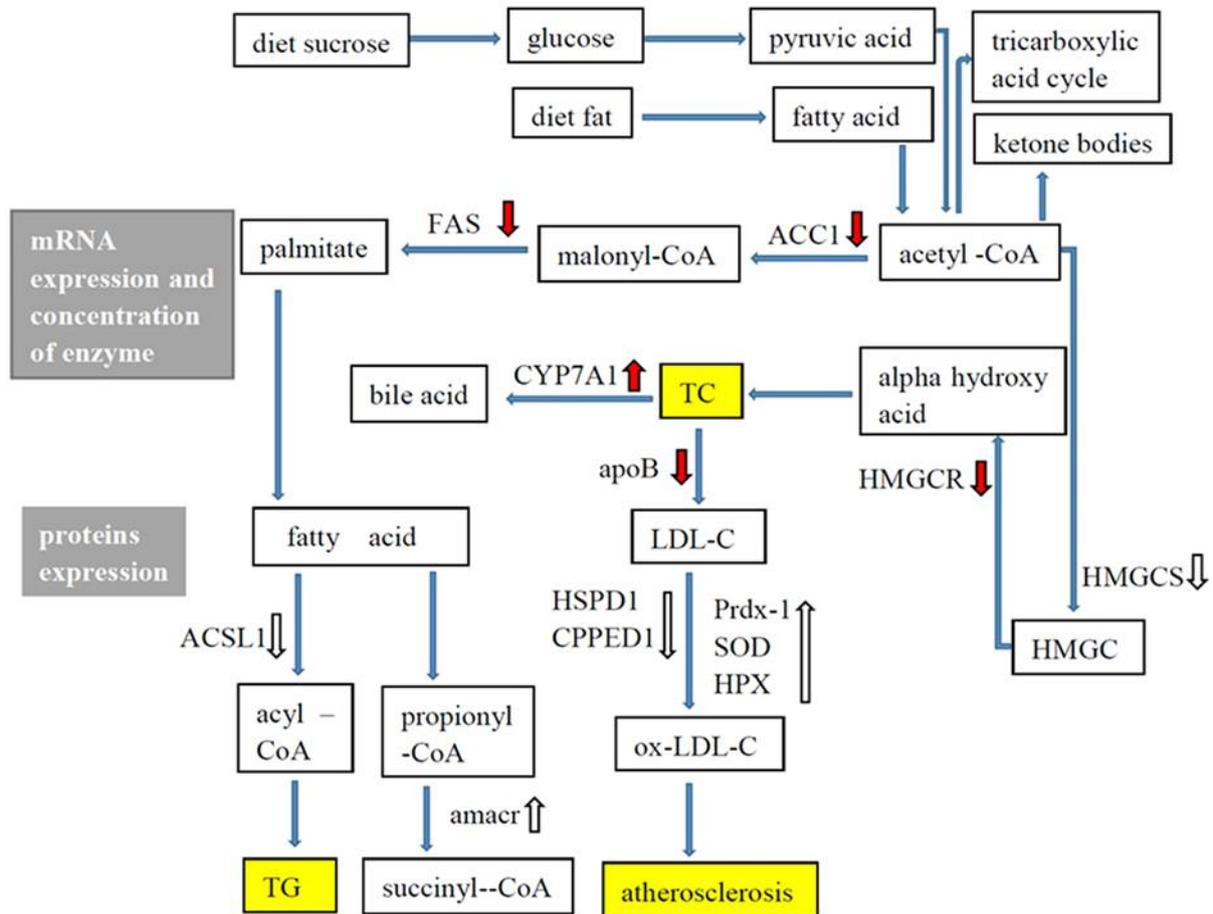


Figure 14 : Modification de l'expression des gènes par une fraction séchée de *Grifola frondosa*

L'ensemble des résultats des essais pré-cliniques montrent donc une activité de *Grifola frondosa* très intéressante sur le métabolisme lipidique et notamment dans son effet préventif sur le risque de formation de plaque d'athéromes et ses conséquences morbides.

b. Résumé

Tableau 8 Récapitulatif des études montrant un effet hypocholestérolémiant de *G. frondosa*

POLYSACCHARIDE	ÉTUDE	LIEU D'ACTION	MECANISME SUPPOSE	SOURCE
<b>POUDRE SECHÉE DE <i>G. FRONDOSA</i></b>	Souris Voie orale	Expression des gènes hépatiques	Diminution des TG plasmatiques et hépatiques	Sato <i>et al.</i> 2011

			activation PPAR gamma	
<b>POUDRE SECHEE DE G.FORONDOSA</b>	Souris Voie orale	Expression gènes hépatiques	Diminution du cholestérol par augmentation de l'excrétion et diminution de la synthèse	Sato <i>et al</i> 2013
<b>POUDRE SECHEE DE G. FRONDOSA</b>	Rat Voie orale	Taux sanguin de cholestérol, triglycérides	Augmentation de l'excrétion, diminution de la synthèse et diminution de la synthèse des triglycérides	Ding <i>et al.</i> 2016

## 6. Hypotensive

### a. Essai sur l'animal

Preuss *et al.* (2010) ont étudié chez des souris les effets de la fraction SX et de la fraction D (F.D) sur :

- le système rénine angiotensine,
- la sensibilité à l'insuline,
- l'activité anti inflammatoire.
- l'augmentation de la pression artérielle liée à l'âge

Pendant 388 jours, 350mg/kg de fraction D et 3500mg/kg de fraction SX ont été administrés per os à des souris.

Les souris nourries par la supplémentation au Maitake, ont montré une diminution de l'hypertension systolique liée à l'âge avec une normalisation de la tension artérielle, une augmentation de la sensibilité à l'insuline (effet prépondérant chez la fraction SX) et une diminution de la quantité circulante de TNF- $\alpha$ , une cytokine pro-inflammatoire.

### b. Résumé

Tableau 9 Récapitulatif de l'effet anti hypertenseur de *G. frondosa*

POLYSACCHARIDE	ÉTUDE	LIEU D'ACTION	MECANISME SUPPOSE	SOURCE
<b>FRACTION SX ET FRACTION D</b>	Rat Voie orale	Tension artérielle	Inhibition du système rénine angiotensine	Preuss <i>et al.</i> (2010)

## 7. Antifongique

### a. Essais in vitro sur des colonies bactériennes :

Des tests effectués sur cultures microbiennes ont démontré que le Grifolaone A présentait une activité anti fongique sur *Pseudallescheria boydii* (He *et al.*, 2016).

### b. Résumé

POLYSACCHARIDE	ÉTUDE	LIEU D'ACTION	MECANISME SUPPOSE	SOURCE
<b>GRIFOLAONE A</b>	Colonie de champignons	<i>Pseudallescheria boydii</i>	Action anti fongique	He <i>et al.</i> (2016)

## C. CONTROVERSE DE L'ACTIVITE POLYSACCHARIDIQUE

Certaines des études mentionnées ci-dessus effectuées sur animaux font correspondre l'ingestion de polysaccharides extraits de *G. frondosa* avec des effets pharmacologiques potentiellement intéressants sur le plan de la recherche médicale. Pourtant, en 2012, l'avis tranché de l'EFSA retire le droit à l'utilisation des allégations de santé pour les champignons utilisant des « myco-polysaccharides » sous prétexte que la résorption intestinale de ces macro-molécules n'a jamais été démontrée.

Dans ce cas, d'où proviennent les effets provoqués par l'ingestion de *G. frondosa* ?

Des études récentes démontrent que les plaques de Peyer sont les lieux de passage qui permettent aux polysaccharides d'activer l'immunité (Liu *et al.*, 2019 ; Zhang *et al.*, 2018).

Physiologiquement, la barrière intestinale est constituée d'une monocouche de cellules épithéliales qui empêche la diffusion libre des antigènes alimentaires incomplètement dégradés et des micro-organismes, du contenu luminal vers le chorion. Leur seule porte d'entrée reste la plaque de Peyer.

La plaque de Peyer est un tissu lymphoïde associé à la muqueuse de l'intestin grêle. Elle est composée de nombreuses cellules de l'immunité telles que les cellules présentatrices d'antigènes, lymphocytes T et lymphocytes B. La présence des cellules M au niveau des plaques de Peyer permet l'endocytose des antigènes tels que les virus ou bactéries afin de les présenter aux cellules présentatrices d'antigènes. La plaque de Peyer joue un rôle important dans la régulation de l'immunité et fait partie de l'immunité mucoale.

Son rôle d'échantillonneur de la lumière de l'intestin permet de faire transiter des antigènes tels que les polysaccharides.

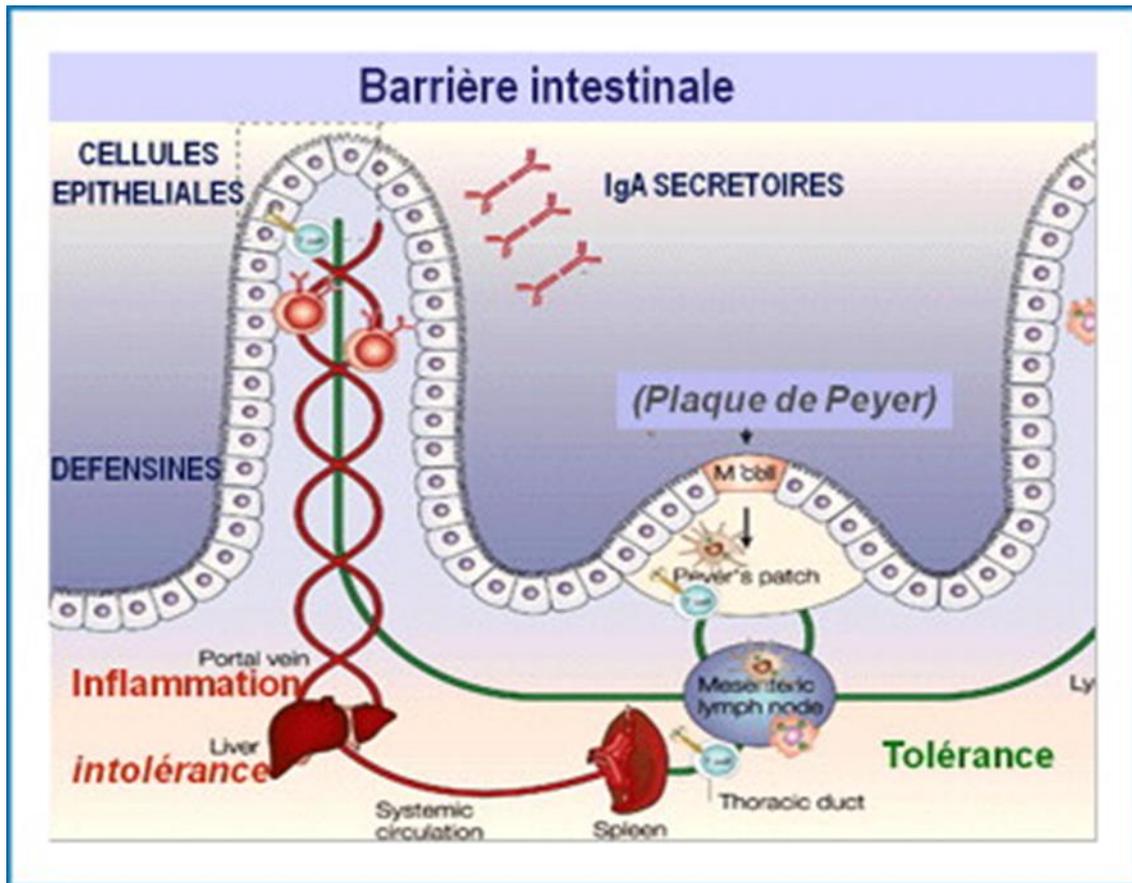


Figure 15 : Plaquette de Peyer, illustration des mécanismes d'entrée de nutriments au niveau de la barrière intestinale

## IV. CONCLUSION

La médecine traditionnelle chinoise utilise le Maitake pour ses propriétés adaptogènes : il permet au corps de mieux répondre ou s'adapter au stress et favorise globalement la santé sans traiter pour autant de maladies spécifiques. Aujourd'hui l'immunothérapie (thérapie ciblée, interféron  $\alpha$ ) fait partie de l'arsenal thérapeutique utilisé pour combattre le cancer, ce qui montre bien que le système immunitaire et son étude peut donner accès à de nouveaux traitements. Globalement, les polysaccharides entraînent une immunostimulation qui, pour l'instant, reste un épiphénomène n'ayant aucune répercussion en termes de survie, bien qu'une amélioration de la réponse aux traitements de chimiothérapie ou de radiothérapie soit obtenue (Jin *et al.*, 2016). Toutefois, Les nombreux effets paradoxaux obtenus avec les polysaccharides en essais cliniques montrent bien que notre compréhension du système immunitaire n'est pas encore totalement achevée (Nanba & Kuroda; 1987). Les polysaccharides permettraient dans ce cas, d'améliorer les connaissances actuelles sur l'immunité et par conséquent de créer éventuellement de nouvelles pistes pour la recherche de nouveaux médicaments anticancéreux.

Les résultats des nombreuses études menées sur le Maitake apparenté à *Grifola frondosa* concordent relativement avec les indications traditionnelles : la stimulation de l'immunité est une manière de rendre l'organisme plus réactif aux éléments pathogènes (bactéries, virus, champignons et cellules cancéreuses). Les extraits ou fractions du Maitake ont mis en évidence différentes activités pharmacologiques dont l'exploitation en tant que traitement adjuvant des cancers ou pour atténuer les effets indésirables des chimiothérapies pourrait être bénéfiques pour la santé humaine.

Les prochaines étapes consisteraient, alors, à approfondir nos connaissances sur les effets de la consommation de Maitake chez l'Homme, que ce soit en oncologie, en endocrinologie ou en infectiologie. Les premiers résultats cliniques effectués ainsi que l'innocuité de *Grifola frondosa* (voir B.3.) ont permis à la « Food and Drug Administration » (FDA, 2013) de donner son accord pour des essais cliniques de phase I et II en oncologie. Toutefois, ces essais ont pour optique d'évaluer uniquement les modifications du système immunitaire provoquées par l'ingestion de *G. frondosa*. Selon « PubMed, rubrique clinical trial » le *G. frondosa*, en ce sens, fait actuellement l'objet de 3 essais cliniques.

Mais les effets bénéfiques du Maitake ne s'arrêtent pas à l'augmentation de la réponse immunitaire, il contribuerait également à réguler la pression artérielle, à diminuer l'absorption du glucose, à réguler la cholestérolémie, la tension artérielle etc...

Par conséquent, le potentiel médical de ce champignon semble fondé et pourrait faire de ce champignon un candidat idéal pour un passage éventuel du statut de complément alimentaire au statut de médicament. Il faut cependant que la demande mondiale, toujours croissante, reste en accord avec la capacité de production : un retour vers la récolte sauvage du *G. frondosa* pourrait *in fine* aboutir à son extinction dans certains pays, voire au niveau mondial.

Si le problème du fondement scientifique des activités du *G. frondosa* est levé, il en reste un dernier : celui de l'identification. Dans l'état actuel des choses, nous ne savons toujours pas avec exactitude :

- à quelle espèce correspond le Maitake.
- à quelle(s) espèce(s) attribuer les propriétés pharmacologiques.

Ainsi, si des propriétés pharmacologiques potentiellement exploitables pour l'élaboration future de médicaments immunostimulants ou normolipémiants s'avèrent réelles, l'idée de pouvoir faire abstraction d'une science rigoureuse telle que la taxinomie pour la recherche de substances naturelles d'intérêt thérapeutique, reste un mythe. Nous l'avons vu, à chaque espèce correspond un métabolome particulier. Si la recherche pharmacologique persiste à négliger l'intérêt de la juste désignation d'une espèce, elle risque d'être continuellement confrontée à des résultats contradictoires ou inconstants. Le risque encouru serait, alors, un désintérêt permanent pour les sciences taxinomiques et les substances naturelles, qui pourtant sont les seules ressources capables d'apporter une réelle innovation dans l'arsenal thérapeutique actuel.

Pour corriger cela, il faudrait faire un séquençage génétique de toutes les espèces présentées comme étant du Maitake ou *Grifola frondosa*, et ainsi répondre à ce problème.



## **BIBLIOGRAPHIE**

- Adachi, Y., Okazaki, M., Ohno, N., Yadomae, T., 1994. Enhancement of cytokine production by macrophages stimulated with (1 $\rightarrow$ 3)-beta-D-glucan, grifolan (GRN), isolated from *Grifola frondosa*. *Biological & pharmaceutical bulletin* 17, 1554-1560.
- Annweiler C. & al. Meta-Analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J Alzheimers Dis.* 2013a ; 37 : 147-171.
- Bon, M., 1987. *The Mushrooms and Toadstools of Britain and North-western Europe.* Hodder & Stoughton, London.
- Chen H-K. Studies on the characteristics of taste-active components in mushroom concentrate and its powderization [Master's Thesis]. Taichung (Taiwan): National Chung-Hsing University; 1986.
- Corner EJH (1989) Ad Polyporaceas VI: The genus *Trametes*. *Beih.Nova Hedwigia* 97: 197 p
- Deng, G., Lin, H., Seidman, A., Fornier, M., D'Andrea, G., Wesa, K., Yeung, S., Cunningham-Rundles, S., Vickers, A.J., Cassileth, B., 2009. A phase I/II trial of a polysaccharide extract from *Grifola frondosa* (Maitake mushroom) in breast cancer patients: immunological effects. *Journal of cancer research and clinical oncology* 135, 1215-1221.
- Dickson, G., 1821. *A Natural Arrangement of British Plants.* Baldwin, Craddock & Joy, London.
- Ding, Y., Xiao, C., Wu, Q., Xie, Y., Li, X., Hu, H., Li, L., 2016. The Mechanisms Underlying the Hypolipidaemic Effects of *Grifola frondosa* in the Liver of Rats. *Frontiers in microbiology* 7, 1186.
- FDA, 2013. Study of *Grifola frondosa* (Maitake), Azacitidine and Lenalidomide.
- Finkelstein, M.P., Aynehchi, S., Samadi, A.A., Drinis, S., Choudhury, M.S., Tazaki, H., Konno, S., 2002. Chemosensitization of carmustine with maitake beta-glucan on androgen-independent prostatic cancer cells: involvement of glyoxalase I. *Journal of alternative and complementary medicine* 8, 573-580.
- Fullerton, S.A., Samadi, A.A., Tortorelis, D.G., Choudhury, M.S., Mallouh, C., Tazaki, H., Konno, S., 2000. Induction of apoptosis in human prostatic cancer cells with beta-glucan (*Maitake* mushroom polysaccharide). *Molecular urology* 4, 7-13.
- Grienke, U., Zoll, M., Peintner, U., Rollinger, J.M., 2014. European medicinal polypores--a modern view on traditional uses. *Journal of ethnopharmacology* 154, 564-583.
- He, X., Du, X., Zang, X., Dong, L., Gu, Z., Cao, L., Chen, D., Keyhani, N.O., Yao, L., Qiu, J., Guan, X., 2016. Extraction, identification and antimicrobial activity of a new furanone, grifolaone A, from *Grifola frondosa*. *Natural product research* 30, 941-947.
- He, X., Wang, X., Fang, J., Chang, Y., Ning, N., Guo, H., Huang, L., Huang, X., Zhao, Z., 2017. Polysaccharides in *Grifola frondosa* mushroom and their health promoting properties: A review. *International journal of biological macromolecules* 101, 910-921.
- He, Y., Li, X., Hao, C., Zeng, P., Zhang, M., Liu, Y., Chang, Y., Zhang, L., 2018. *Grifola frondosa* polysaccharide: a review of antitumor and other biological activity studies in China. *Discovery medicine* 25, 159-176.

- Heim, R., Wasson, R.G., 1962. Ethnomycologie, une investigation sur les champignons sacrés des mixtèques. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences 254, 788.
- Horio, H., Ohtsuru, M., 2001. Maitake (*Grifola frondosa*) improve glucose tolerance of experimental diabetic rats. Journal of nutritional science and vitaminology 47, 57-63.
- Hou, L., Meng, M., Chen, Y., Wang, C., 2017. A water-soluble polysaccharide from *Grifola frondosa* induced macrophages activation via TLR4-MyD88-IKKbeta-NF-kappaB p65 pathways. Oncotarget 8, 86604-86614.
- Huang Shih-Jeng, Tsai S., Lin S., Liang C, Mau J, Nonvolatile Taste Components of Culinary-Medicinal Maitake Mushroom, *Grifola frondosa* (Dicks.:Fr.) S.F. Gray, International Journal of Medicinal Mushrooms, 13(3): 265–272 (2011)
- Jin, X., Ruiz Beguerie, J., Sze, D., Chan, G.C.F., 2016. *G. lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD007731. DOI: 10.1002/14651858.CD007731.pub3
- Jülich, W. 1981. Higher taxa of Basidiomycetes. Bibliotheca Mycologica. 85:1-485
- Justo, A., O. Miettinen, D. Floudas, B. Ortiz-Santana, E. Sjökvist, D. Lindner, K. K. Nakasone, T. Niemelä, K.-H. Larsson, L. Ryvarden, D.S. Hibbett. 2017. A revised family-level classification of the Polyporales (Basidiomycota), Fungal Biology 121(9): 798-824.
- Kodama, N., Murata, Y., Nanba, H., 2004. Administration of a polysaccharide from *Grifola frondosa* stimulates immune function of normal mice. Journal of medicinal food 7, 141-145.
- Kubo, K., Nanba, H., 1997. Anti-hyperliposis effect of maitake fruit body (*Grifola frondosa*). I. Biological & pharmaceutical bulletin 20, 781-785.
- Lee, S., Kim, J., Jung, S., Li, C., Yang, Y., Kim, K.I., Lim, J.S., Kim, Y., Cheon, C.I., Lee, M.S., 2015. SIAH1-induced p34SEI-1 polyubiquitination/degradation mediates p53 preferential vitamin C cytotoxicity. International journal of oncology 46, 1377-1384.
- Liu Liyin, Liufang Hu Zhihong Yao, Zifei Qin, Mayu Idehara, Yi Dai, Hiroaki Kiyohara, Haruki Yamada, Xincheng Yao, 2019, Mucosal immunomodulatory evaluation and chemical profile elucidation of a classical traditional Chinese formula, Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang, Journal of ethnopharmacology 228, 188-199
- Ma, X., Meng, M., Han, L., Cheng, D., Cao, X., Wang, C., 2016. Structural characterization and immunomodulatory activity of *Grifola frondosa* polysaccharide via toll-like receptor 4-mitogen-activated protein kinases-nuclear factor kappaB pathways. Food & function 7, 2763-2772.
- Macé M., 2002. La médecine japonaise: quel avenir? Médecine/Sciences, 18, p. 1030-1036.
- Mao, C.-F., Hsu, M.-C., Hwang, W.-H., 2007. Physicochemical characterization of grifolan: Thixotropic properties and complex formation with Congo Red. Carbohydrate polymers 68, 502-510.
- Masuda, Y., Murata, Y., Hayashi, M., Nanba, H., 2008. Inhibitory effect of MD-Fraction on tumor metastasis: involvement of NK cell activation and suppression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 expression in lung vascular endothelial cells. Biological & pharmaceutical bulletin 31, 1104-1108.

- Masuda, Y., Nakayama, Y., Tanaka, A., Naito, K., Konishi, M., 2017. Antitumor activity of orally administered maitake alpha-glucan by stimulating antitumor immune response in murine tumor. *PLoS one* 12, e0173621.
- Masuda, Y., Togo, T., Mizuno, S., Konishi, M., Nanba, H., 2012. Soluble beta-glucan from *Grifola frondosa* induces proliferation and Dectin-1/Syk signaling in resident macrophages via the GM-CSF autocrine pathway. *Journal of leukocyte biology* 91, 547-556.
- Mayazumi, Y., Mizuno, T., 1997. Cultivation methods of maitake (*Grifola frondosa*). *Food Rev Int* 13, 357-364.
- Mayell, M., 2001. Maitake extracts and their therapeutic potential. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic* 6, 48-60.
- Mikawa, K., 1990. Cultivation of maitake made use of raw log with the bag medium 2: The breaking state of fruit body. *Bulletin of the Forest Experimental Station of Yamagata*, 45-49.
- Moncalvo Jean-Marc, Wang Huei-fang, Hseu Ruey-Shyang, (1995). Gene phylogeny of the *Ganoderma lucidum* complex based on ribosomal DNA sequences. Comparison with traditional taxonomic characters. *Mycol. Res.* 99(12) : 1489-1499
- Montoya Barreto, S., Maryeimy Varon Lopez, L., 2008. Effect of culture parameters on the production of the edible mushroom *Grifola frondosa* (maitake) in tropical weathers. *World J Microbiol Biotechnol* 24, 1361-1366.
- M. Mowé & al. Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. *J Am Geriatr Soc.*1999 ; 47 : 220–226.
- Nanba, H., Kuroda, H., 1987. The chemical structure of an antitumor polysaccharide in mycelia of *Cochliobolus miyabeanus*. *Chemical & pharmaceutical bulletin* 35, 1285-1288.
- Odoul M., 2000. L'harmonie des énergies Guide de la pratique taoïste,[Dervy], 2000
- Ohno, N., Adachi, Y., Suzuki, I., Sato, K., Oikawa, S., Yadomae, T., 1986. Characterization of the antitumor glucan obtained from liquid-cultured *Grifola frondosa*. *Chemical & pharmaceutical bulletin* 34, 1709-1715.
- Park, H.S., Hwang, Y.H., Kim, M.K., Hong, G.E., Lee, H.J., Nagappan, A., Yumnam, S., Kim, E.H., Heo, J.D., Lee, S.J., Won, C.K., Kim, G.S., 2015. Functional polysaccharides from *Grifola frondosa* aqueous extract inhibit atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry* 79, 147-154.
- Peintner, U., Pöder, R., 2000. *Ethnomycological remarks on the Iceman's fungi*. Springer, Vienna.
- Preuss, H.G., Echard, B., Bagchi, D., Perricone, N.V., 2010. Maitake mushroom extracts ameliorate progressive hypertension and other chronic metabolic perturbations in aging female rats. *International journal of medical sciences* 7, 169-180.
- Rapport INSERM 2014, Caroline Barry Valérie Seegers Juliette Gueguen Christine Hassler Aminata Ali Bruno Falissard, Evaluation de l'efficacité et de la sécurité de l'acupuncture.
- Rinsanka, T., 1980. Cultivation technique of edible fungus, *Grifola frondosa* (maitake no saibaiho). *J OHokkaido Forest Products Res Inst*, 13-14.

- Roldan-Deamicis, A., Alonso, E., Brie, B., Braico, D.A., Balogh, G.A., 2016. Maitake Pro4X has anti-cancer activity and prevents oncogenesis in BALBc mice. *Cancer medicine* 5, 2427-2441.
- Sato, M., Tokuji, Y., Yoneyama, S., Fujii-Akiyama, K., Kinoshita, M., Chiji, H., Ohnishi, M., 2013. Effect of dietary Maitake (*Grifola frondosa*) mushrooms on plasma cholesterol and hepatic gene expression in cholesterol-fed mice. *Journal of oleo science* 62, 1049-1058.
- Sato, M., Tokuji, Y., Yoneyama, S., Fujii-Akiyama, K., Kinoshita, M., Ohnishi, M., 2011. Profiling of hepatic gene expression of mice fed with edible Japanese mushrooms by DNA microarray analysis: comparison among *Pleurotus ostreatus*, *Grifola frondosa*, and *Hypsizygus marmoreus*. *Journal of agricultural and food chemistry* 59, 10723-10731.
- Shen, K.P., Su, C.H., Lu, T.M., Lai, M.N., Ng, L.T., 2015. Effects of *Grifola frondosa* non-polar bioactive components on high-fat diet fed and streptozotocin-induced hyperglycemic mice. *Pharmaceutical biology* 53, 705-709.
- Soares, A.A., de Sa-Nakanishi, A.B., Bracht, A., da Costa, S.M., Koehnlein, E.A., de Souza, C.G., Peralta, R.M., 2013. Hepatoprotective effects of mushrooms. *Molecules* 18, 7609-7630.
- Soares, R., Meireles, M., Rocha, A., Pirraco, A., Obiol, D., Alonso, E., Joos, G., Balogh, G., 2011. Maitake (D fraction) mushroom extract induces apoptosis in breast cancer cells by BAK-1 gene activation. *Journal of medicinal food* 14, 563-572.
- Stamets, P., 1993. *Growing gourmet and medicinal fungi*. Ten Speed Press and Mycomedica, Olympia, USA.
- Stamets, P., 2000. *Growing gourmet and medicinal mushrooms*, 3rd ed. Ten Speed Press, Toronto.
- Stéphan JM. Abrégé de l'histoire de la médecine chinoise. *Acupuncture & Moxibustion*. 2011;10(2):138-146.
- Stott, K., Mohammed, C., 2004. *Specialty Mushroom Production Systems : Maitake and Morels*. Rural Industries Res and Dev Corp.
- Vetvicka, V., Vetvickova, J., 2011. Immune enhancing effects of WB365, a novel combination of Ashwagandha (*Withania somnifera*) and Maitake (*Grifola frondosa*) extracts. *North American journal of medical sciences* 3, 320-324.
- Vetvicka, V., Vetvickova, J., 2014. Immune-enhancing effects of Maitake (*Grifola frondosa*) and Shiitake (*Lentinula edodes*) extracts. *Annals of translational medicine* 2, 14.
- Wang XC, Xi RJ, Li Y, Wang DM, Yao YJ., 2012. The species identity of the widely cultivated *Ganoderma*, '*G. lucidum*' (Ling Zhi), in China. *PLoS One* 7:e40857
- Welti, Stéphane & Moreau, Pierre-Arthur & Azaroual, Nathalie & Lemoine, Amelie & Nathalie, Duhail & Kouach, Mostafa & Millet, Régis & Courtecuisse, Régis. (2010). Antiproliferative Activities of Methanolic Extracts from a Neotropical *Ganoderma* Species (Aphyllphoromycetidae): Identification and Characterization of a Novel Ganoderic Acid. *International Journal of Medicinal Mushrooms - INT J MED MUSHROOMS*. 12. 17-31. 10.1615/IntJMedMushr.v12.i1.20.

- Welti Stéphane, Moreau Pierre–Arthur, Decock Cony, Danel Cécile, Duhal Nathalie, Favel Anne Courtecuisse Régis, (2015) Oxygenated lanostane-type triterpenes profiling in laccate *Ganoderma* chemotaxonomy, *Mycol Progress* 14: 45
- Yeh, J.Y., Hsieh, L.H., Wu, K.T., Tsai, C.F., 2011. Antioxidant properties and antioxidant compounds of various extracts from the edible basidiomycete *Grifola frondosa* (Maitake). *Molecules* 16, 3197-3211.
- Zhang Y, Sun D, Meng Q, Guo W, Chen Q. *Grifola frondosa* polysaccharides induce breast cancer cell apoptosis via the mitochondrial-dependent apoptotic pathway. *Int J Mol Med*. 2017;40(4):1089–95
- Zhang Mei, Kim Julian A., Huang Alex Yee-Chen, 2018, Optimizing tumor microenvironment for cancer immunotherapy: beta glucan based nanoparticles, *Frontiers in immunology*, february 2018 vol 9.article 341.
- Zhao, C., Gao, L., Wang, C., Liu, B., Jin, Y., Xing, Z., 2016. Structural characterization and antiviral activity of a novel heteropolysaccharide isolated from *Grifola frondosa* against enterovirus 71. *Carbohydrate polymers* 144, 382-389.
- Zhuang, C., Wasser, S.P., 2004. Medicinal Value of Culinary-Medicinal Maitake Mushroom *Grifola frondosa* (Dicks.:Fr.) S.F. Gray (Aphyllophoromycetidae). *Review*. 6, 28.

---

# ANNEXES

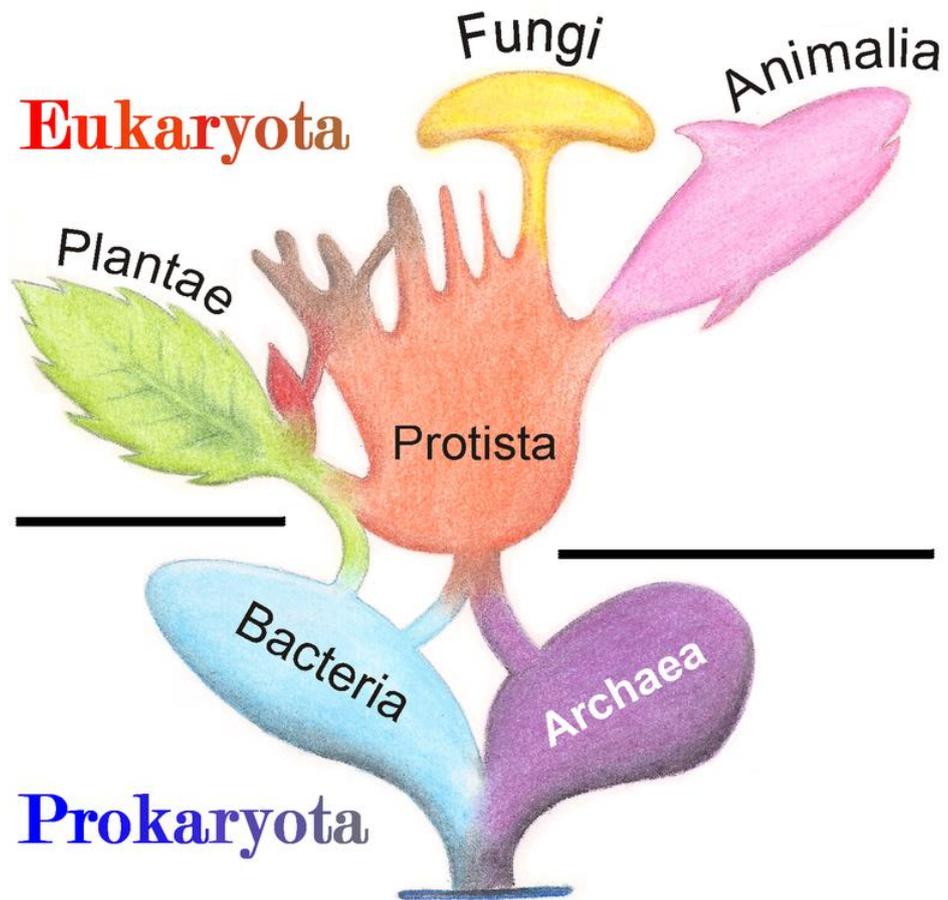
---

## TABLE DES ANNEXES

<b>Annexe I</b> : Classification des êtres vivants.....	I
<b>Annexe II</b> : le réactif de Melzer ,.....	II
<b>Annexe III</b> : Nouvelle classification de <i>Grifola Frondosa</i> proposée par Justo (2017) .....	III
<b>Annexe IV</b> : Teneur en acide aminés libre de <i>Grifola frondosa</i> , du corps, du mycélium, de la farine fermentée et seule, tiré de Huang <i>et al.</i> 2011. ....	IV
<b>Annexe V</b> : Teneur en 5' nucléotides de <i>Grifola frondosa</i> , dans son corps, du mycélium, la farine fermentée et seule selon Huang <i>et al.</i> 2011.....	IV

## ANNEXE I : CLASSIFICATION DES ETRES VIVANTS

Source : Wikipédia; les règnes du vivant



## ANNEXE II : LE REACTIF DE MELZER,

Tiré de l'utilisation du microscope optique en mycologie et lichénologie, par Jean-Pierre Gaveriaux.

**Le réactif de Melzer** est une solution proche du lugol mais contenant en plus du chloral hydraté qui est un éclaircissant et un regonflant (étude des exsiccata).

Composition du réactif de Melzer (1924):

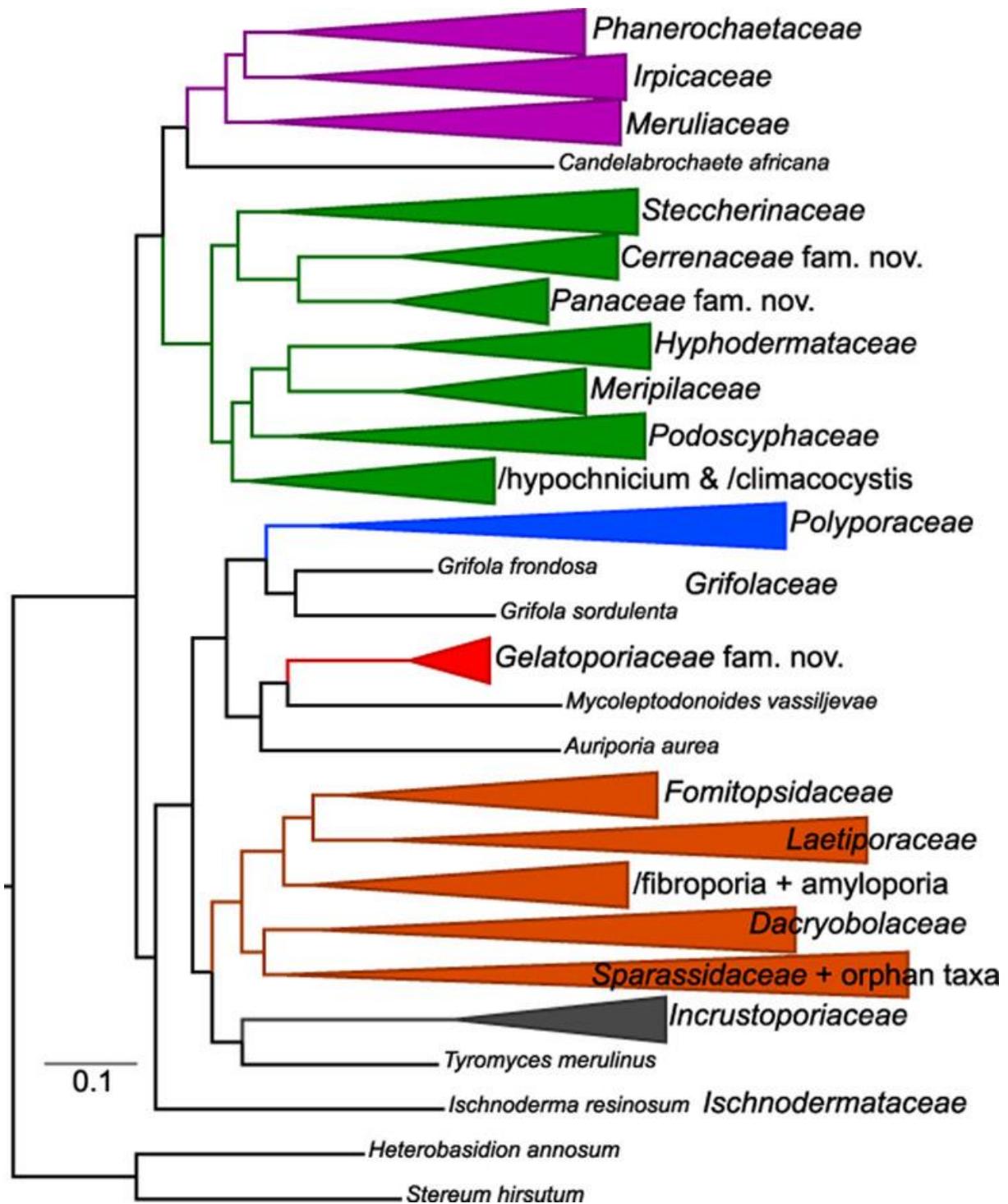
Iode	.....	0,5	g
Iodure	de potassium .....	1,5	g
Chloral	hydraté .....	20,0	g
Eau bidistillée	..... 20 mL		

Préparation : dissoudre dans 20 ml d'eau bidistillée : 1,5 g d'iodure de potassium (IK) - 0,5 g d'iode - 20 g de chloral hydraté (d'après Erb et Matheis - Pflz Mikroskopie - 1983).

C'est le réactif l'un des réactifs le plus utilisé en mycologie générale. Il met en évidence :

- L'amyloïdité : coloration bleu noirâtre de certains polymères glucidiques (qui se trouvent dans les parois des hyphes ou dans les gels extracellulaires).
  - La dextrinoïdité (= pseudo-amyloïdité) : coloration brune à brun rougeâtre des dextrines (produits issus de la dégradation incomplète de polysaccharides).
  - Lorsque les structures ne présentent pas l'amyloïdité ou la dextrinoïdité, le melzer se comporte comme un simple colorant et leur donne une teinte jaune brunâtre. Dans ce cas, les structures sont notées I- (iodo-négatives).
- En plus de la réaction iodée ou de la coloration, la présence de chloral hydraté donne au melzer un bon pouvoir éclaircissant pratique pour l'examen de certaines structures. Pour certains genres de lichens à spores septées comme les *Graphis*, *Opegrapha*, *Phaeographis*... il permet de bien mettre en évidence les cloisons.
- Toutes les spores de Russules et Lactaires doivent être observées dans le Melzer. Dans sa monographie "Russules d'Europe et d'Afrique du Nord", Henri Romagnesi a donné les tailles des spores mesurées dans le Melzer.

ANNEXE III : NOUVELLE CLASSIFICATION DE *GRIFOLA FRONDOSA* PROPOSEE PAR JUSTO (2017)



ANNEXE IV : TENEUR EN 5' NUCLEOTIDES DE *GRIFOLA FRONDOSA*,  
DANS SON CORPS, DU MYCELIUM, LA FARINE FERMENTEE ET SEULE  
SELON HUANG ET AL. 2011.

**TABLE 3. Content of Free Amino Acids and Taste Characteristics of *Grifola frondosa* Fruiting Bodies, Mycelia, Fermented Wheat, and Wheat**

Amino acid	Content <sup>c</sup> (mg/g dry weight)			
	Fruiting bodies	Mycelia	Fermented wheat	Wheat
L-Alanine	5.22 ± 0.32C	14.59 ± 0.37A	8.97 ± 0.06B	4.19 ± 0.24D
L-Arginine	1.66 ± 0.11C	12.39 ± 0.08A	12.60 ± 0.08A	3.62 ± 0.03B
L-Aspartic acid	1.88 ± 0.12D	19.40 ± 0.37A	12.07 ± 0.12B	3.96 ± 0.26C
GABA <sup>a</sup>	0.28 ± 0.03D	17.09 ± 0.44A	4.54 ± 0.28B	2.13 ± 0.10C
L-Glutamic acid	12.62 ± 0.18A	2.10 ± 0.08B	0.32 ± 0.01D	0.93 ± 0.09C
Glycine	2.46 ± 0.09C	7.81 ± 0.17A	3.50 ± 0.10B	1.79 ± 0.01D
L-Histidine	19.50 ± 0.20	nd <sup>d</sup>	nd	nd
L-Isoleucine	0.56 ± 0.11D	6.67 ± 0.04B	7.38 ± 0.16A	1.30 ± 0.01C
L-Leucine	0.27 ± 0.03D	6.39 ± 0.11B	10.27 ± 0.10A	1.51 ± 0.09C
L-Lysine	5.70 ± 0.58B	23.49 ± 0.16A	5.82 ± 0.05B	2.72 ± 0.10C
L-Methionine	4.50 ± 0.07	nd	nd	nd
L-Phenylalanine	2.71 ± 0.40C	9.98 ± 0.09B	14.12 ± 0.59A	1.28 ± 0.03D
L-Serine	2.01 ± 0.15C	10.74 ± 0.17A	5.04 ± 0.14B	2.22 ± 0.08C
L-Threonine	nd	10.85 ± 0.24A	4.92 ± 0.14B	2.42 ± 0.01C
L-Tryptophan	nd	12.01 ± 0.01A	7.79 ± 0.06B	11.98 ± 0.40A
L-Tyrosine	1.53 ± 0.06D	17.99 ± 0.07A	6.88 ± 0.24B	2.40 ± 0.33C
L-Valine	0.39 ± 0.05D	9.41 ± 0.17A	6.45 ± 0.12B	1.21 ± 0.01C
Taste component <sup>b</sup>				
Bitter	29.59 ± 0.33C	56.85 ± 0.59B	58.61 ± 1.25A	20.90 ± 0.53D
MSG-like	14.50 ± 0.67B	21.50 ± 0.45A	12.39 ± 0.12C	4.89 ± 0.17D
Sweet	9.69 ± 0.05C	43.99 ± 1.12A	22.43 ± 0.55B	10.62 ± 0.13C
Tasteless	7.51 ± 0.02C	58.57 ± 0.26A	17.24 ± 0.71B	7.25 ± 0.35C
<b>Total</b>	<b>61.29 ± 1.67C</b>	<b>180.91 ± 3.20A</b>	<b>110.67 ± 2.03B</b>	<b>43.66 ± 0.45D</b>

a GABA,  $\gamma$ -amino butyric acid.

b MSG-like, monosodium glutamate-like, Asp + Glu; sweet, Ala + Gly + Ser + Thr; bitter, Arg + His + Ile + Leu + Met + Phe + Try + Val; tasteless, Lys + Tyr + GABA.

c Each value is expressed as mean  $\pm$  standard error (n = 3). Means with different letters within a row are significantly different ( $P < 0.05$ ).

d Not detected.

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Année Universitaire 2018/2019

**Nom : Betbeder**

**Prénom : Raphaël**

**Titre de la thèse : Propriété pharmacologiques de *Grifola frondosa* : Mythe ou réalité ?**

**Mots-clés :** *Grifola frondosa*, maitake, anticancéreux, culture, complément alimentaire,

---

**Résumé :** *Grifola frondosa*, ou maitake, est un champignon utilisé depuis des siècles en médecine traditionnelle chinoise pour des propriétés bénéfiques sur la santé qui étaient données comme acquises. Maintenant, avec l'avancée des techniques, on peut vérifier toutes ces propriétés qui lui ont été imputées. Dans cette thèse, il est développé la position de *Grifola frondosa* dans l'écosystème et sont abordées ses différentes caractéristiques morphologiques. Ensuite sont développées la partie complément alimentaire avec les questions soulevées par sa commercialisation, allégations santé et médecines traditionnelle. Pour finir, les différentes études montrant ses propriétés pharmacologiques ainsi qu'une réponse à la question posée.

**Membres du jury :**

**Président :** (Courtecuisse Régis, Professeur à l'Université de Lille)

**Assesseur(s) :** (Welti, Stéphane, Maître de conférence à l'Université de Lille)

**Membre(s) extérieur(s) :** (Smaoui Omar, Diplômé de l'Université de Lille)