



UNIVERSITE DE MONTPELLIER
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Les secrets du ganoderme luisant : morphologie, constituants chimiques et activités thérapeutiques

Thèse

présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier
en vue d'obtenir
le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Minh Tam HUYNH

soutenue le 12/07/2016

Président : Mme Françoise Fons

Professeur des Universités

Assesseurs : Mme Sylvie Rapior
Mme Myriem Lahidely

Professeur des Universités
Journaliste en agence de presse

Remerciements

Au professeur Françoise Fons, maître de conférences à la faculté de pharmacie de Montpellier, tout d'abord, pour ses enseignements en botanique et en mycologie, également, pour avoir accepté d'encadrer cette thèse ainsi que pour sa disponibilité, sa gentillesse, tous ses conseils indispensables et ses corrections avec soin tout au long de l'élaboration de ce travail. Veuillez recevoir ici l'expression de ma reconnaissance et de mes plus sincères remerciements.

Au professeur Sylvie Rapior, maître de conférences à la faculté de pharmacie de Montpellier, pour les connaissances en mycologie qu'elle m'a enseignées, pour les documents sur le Reishi et le cancer qu'elle m'a envoyés et pour me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de toute ma reconnaissance.

A madame Myriem Lahidely, journaliste en agence de presse, d'avoir gentiment accepté d'être membre de mon jury.

A toute ma famille et plus particulièrement à mes parents qui ont toujours été à mes côtés pendant des moments difficiles et qui ont financé mes études de pharmacie, pour leur amour, leur encouragement et leur patience.

A toute ma famille d'accueil en France, pour leur honnêteté, leur humour, leur amour et leur soutien. Un remerciement tout particulier à Myriam pour sa grande participation à ma réussite.

A tous mes amis et à toutes mes amies pour tous les moments merveilleux lors de toutes ces années d'études.

Sommaire

Remerciements	1
Introduction	5
1) Le genre <i>Ganoderma</i>	7
1.1) Caractéristiques morphologiques du genre <i>Ganoderma</i>	7
1.2) Histoire taxonomique et nomenclaturale du genre <i>Ganoderma</i> et de la famille <i>Ganodermataceae</i>	8
1.2.1) Le sous-genre <i>Ganoderma</i>	9
1.2.2) Le sous-genre <i>Elfvigia</i>	11
1.3) La diversité des espèces et la biogéographie	12
1.4) Les études phylogénétiques moléculaires.....	13
2) L'espèce <i>Ganoderma lucidum</i>	17
2.1) Les caractéristiques morphologiques de l'espèce <i>Ganoderma lucidum</i> :	18
2.2) L'habitat	20
2.3) La distribution	20
2.4) La culture.....	21
2.5) La diversité du complexe « <i>Ganoderma lucidum</i> »	24
2.5.1) Le clade A.....	25
2.5.2) Le clade B	29
2.5.3) Le clade C	30
2.6) Le Symbolisme et les croyances associées	31
2.7) L'utilisation du <i>Ganoderma lucidum</i> dans la médecine traditionnelle chinoise.....	34
3) Les constituants du <i>Ganoderma lucidum</i> et leurs activités thérapeutiques	37
3.1) Les constituants du <i>Ganoderma lucidum</i>	37
3.1.1) Les composants nutritionnels du <i>Ganoderma lucidum</i>	37
3.1.2) Les constituants bioactifs majeurs	37

3.2) Les activités thérapeutiques importantes.....	46
3.2.1) L'activité antioxydante	47
3.2.2) L'activité antitumorale	51
3.2.3) L'activité chimio et radioprotectrice	59
3.2.4) L'activité inhibitrice enzymatique.....	60
3.2.5) L'activité immunomodulatrice	60
3.2.6) L'activité antihistaminique	62
3.2.7) L'activité hépatoprotectrice	62
3.2.8) L'activité antidiabétique	63
3.2.9) L'activité cardioprotectrice.....	64
3.2.10) L'activité antimicrobienne.....	66
3.2.11) Les effets indésirables.....	68
4) Quelques exemples de compléments alimentaires à base de <i>Ganoderma lucidum</i>	69
4.1) La définition des compléments alimentaires selon la Directive Européenne 2002/46/CE	69
4.2) La composition des compléments alimentaires selon la Directive Européenne 2002/46/CE.....	69
4.3) l'étiquetage et la publicité des compléments alimentaires selon la Directive Européenne 2002/46/CE.....	70
4.4) « REISHI SHIITAKE MAITAKE » de SOLGAR™	70
4.4.1) La composition	71
4.4.2) Les allégations santé interdites	71
4.4.3) <i>Lentinula edodes</i> (Berk.) Pegler. (Shiitaké ou Lentin comestible ou Lentin du chêne).....	72
4.4.4) <i>Grifola frondosa</i> (Dicks.) Gray. (Maïtaké ou Poule des bois)	73
4.5) « Défenses naturelles » de FLORALPINA™	74
4.5.1) La composition	75
4.5.2) <i>Thymus vulgaris</i> L. (Thym commun, Thym cultivé ou Farigoule)	75

4.5.3) <i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench. (Echinacée Pourpre).....	76
4.5.4) <i>Malpighia emarginata</i> Sessé & Moc. ex DC. (Acérola)	77
Conclusion.....	80
Bibliographie.....	82

Introduction

Depuis très longtemps, les asiatiques considèrent le *Ganoderma lucidum*, connu sous le nom de Lingzhi (en chinois) ou Reishi (en japonais), comme « un champignon de longévité ou même d’immortalité », « le champignon miraculeux » ou encore « l’herbe porte-bonheur » qui sert à améliorer la santé et à aider les malades à guérir leurs maux. Ce champignon était classé comme un médicament extrêmement précieux, sa valeur marchande est beaucoup plus reconnue que celle du Gingseng (*Panax ginseng*). De nombreuses légendes entourent ce champignon, il est d’autant plus apprécié qu’il est extrêmement rare à l’état sauvage, à tel point qu’il était interdit autrefois de parler publiquement de ses vertus, car il était réservé aux seuls Empereurs (1). Il ne pousse en effet que dans des forêts montagneuses profondes, généralement sur les troncs des pruniers en décomposition, et on n’en trouve que deux ou trois pour dix mille pruniers morts. Les Empereurs croyaient en sa capacité à pouvoir leur donner la jeunesse éternelle ainsi que la prospérité. Pendant des siècles ce champignon fut considéré comme magique, capable de ramener les morts à la vie. En Chine, on le retrouve associé à des figures de vieux sages et même dans l’iconographie de la cité interdite. Traditionnellement, il était utilisé en Chine par les moines Taoïstes pour améliorer le calme intérieur et les pratiques méditatives, ainsi que pour atteindre une longue vie en bonne santé.

Bien que les Chinois aient tenté, pendant des siècles, de cultiver ce champignon, ce n’est qu’au début des années 1970 que des chercheurs japonais y sont parvenus (1). À partir de ce moment, le champignon est devenu facilement accessible au commun des mortels. Il était, jusque-là, réservé à quelques privilégiés qui pouvaient se payer le luxe d’une telle rareté. Actuellement, ce champignon est incorporé dans plusieurs formules de compléments alimentaires pour ses valeurs nutritionnelles intéressantes et ses vertus thérapeutiques qui sont encore sous exploitées comme : antioxydante, adaptogène, anti-inflammatoire, hépatoprotectrice, hypoglycémiante, immunostimulante, antibiotique, antivirale et anticancéreuse. L’évaluation scientifique à proprement parler reste assez récente, à partir de 1961. De nombreuses équipes ont continué des recherches en se fondant sur l’utilisation empirique vieille de milliers d’années. Plusieurs essais cliniques sont en cours pour prévenir et traiter diverses maladies humaines (2).

Cependant, il s'avère que les noms de *Ganoderma lucidum* ou de Ling-Zhi (espèce sauvage et également cultivée et commercialisée par les asiatiques) traditionnellement synonymisés et utilisés sur différents continents correspondent en fait au complexe *Ganoderma lucidum* regroupant de nombreuses espèces mal identifiées. Outre les utilisations à visée thérapeutique ou de complément alimentaire qui lui sont attribuées, les ganodermes, en particulier, les espèces du complexe « *Ganoderma lucidum* », sont également citées comme agents de pourriture blanche. Ce sont, en effet des parasites et ravageurs de nombreuses espèces d'arbres ou de cultures tropicales d'importance économique : ils peuvent donc provoquer des pertes non négligeables dans les productions de nombreux pays. Les différentes enzymes ligno-cellulolytiques qu'ils contiennent leur permettent de s'attaquer au bois, et font l'objet de recherches dans des applications comme la bioremédiation, le traitement des eaux usées ou la production de bioénergie (2).

Dans le travail présenté, le complexe « *Ganoderma lucidum* » sera étudié en détail mais seules ses applications sur la santé seront développées. Dans une première partie, nous ferons une présentation du genre *Ganoderma* : l'histoire taxonomique et nomenclaturale, la diversité des espèces et la biogéographie, les affinités phylogénétiques entre les espèces et les caractères morphologiques du genre. La seconde partie apportera les connaissances générales sur le champignon étudié : la diversité des espèces au sein du complexe « *Ganoderma lucidum* », les caractéristiques macroscopiques et microscopiques, l'habitat, la distribution, la culture, l'utilisation traditionnelle, le symbolisme et les croyances associées. La troisième partie explicitera la relation entre les substances chimiques essentielles du champignon (les polysaccharides, les triterpènes, les glycopeptides, les alcaloïdes et les composés phénoliques) et ses effets bénéfiques pour la santé. Enfin, nous finirons par vous présenter quelques exemples de compléments alimentaires actuellement commercialisés dans le monde.

1) Le genre *Ganoderma*

D'après l'avis des principaux taxonomistes fongiques contemporains (3), *Ganoderma* est considéré comme un genre important, mais aussi très compliqué, appartenant à l'ordre des Polyporales, à la classe des Agaricomycètes, au sous embranchement des *Agaricomycotina* et à l'embranchement des *Basidiomycota*. En effet, parmi les champignons à basides, le plus important sous embranchement des *Agaricomycotina* regroupe de nombreuses espèces parasites, saprotrophes ou symbiontes qui se développent sur le bois des plantes à graines et sont capables de former un sporophore remarquable. Certaines espèces du genre *Ganoderma* ont été utilisées en Asie depuis plus de 2000 ans pour leurs propriétés médicinales et sont aujourd'hui cultivées à l'échelle industrielle (4). Donc, les produits fabriqués à partir de ces espèces ont atteint une énorme valeur économique (5). D'autre part, certaines espèces tropicales de ce genre causent beaucoup de dégâts dans l'agriculture, par exemple, les parasites du palmier à huile (6). D'autres espèces peuvent nuire aux arbres d'ornement et de la forêt en décomposant leurs racines (7).

1.1) Caractéristiques morphologiques du genre *Ganoderma*

Au sein de la famille des *Ganodermataceae*, ce genre prédomine, de par le nombre d'espèces qu'il regroupe (219 espèces) et, par le fait qu'il est largement distribué dans le monde, aussi bien en zone tempérée qu'en zone tropicale (28). Les principaux caractères qui distinguent le genre *Ganoderma* des autres genres sont : une croûte distincte, terne ou luisante qui recouvre la surface piléique et la structure des spores.

Les espèces sont différenciées par la forme et la couleur (rouge, noire, bleue, verte, blanche, jaune et violette) du chapeau, la spécificité d'hôte et l'origine géographique.

➤ **Caractéristiques Macroscopiques** (8) (9) (10):

- Le sporophore est annuel ou persistant, stipité ou sessile, avec un pied central ou latéral.
- La surface piléique est lisse, mate avec une croûte distincte (épaisse) ou brillante (vernissée) avec un hyménioderme (derme ressemblant à

l'hyménium) fin de cellules terminales clavées. Sa couleur est brune à rouge pourpre sombre.

- La trame est crème à brùn-rougeâtre sombre, molle et spongieuse ou à ferme consistance.
- La surface des pores est crème-ocracé brunissant à l'écrasement. Les pores sont réguliers. On trouve 4 à 7 pores par mm.
- L'assise de tubes est simple ou stratifiée, pâle à brun-pourpre.

➤ **Caractéristiques Microscopiques** (9) (19):

- Il existe un système hyphal trimitique avec les hyphes génératrices bouclées, les hyphes squelettiques hyalines à brunes, ocrées, non cloisonnées avec souvent de longues ramifications et les hyphes conjonctives hyalines à ocrées.
- Les spores sont souvent ellipsoïdes avec un apex tronqué et un pore germinatif apical. Elles possèdent une double paroi constituée de l'endospore brune, épaisse, ornementée (échinulée) et l'exospore hyaline très fine, lisse. La taille des spores est de 7 à 20 µm de longueur.
- Les basides sont généralement ellipsoïdes et s'effilent brusquement à la base.
- Les cystides sont absentes.

1.2) Histoire taxonomique et nomenclaturale du genre *Ganoderma* et de la famille *Ganodermataceae*

La famille des *Ganodermataceae*, qui a été introduite par Donk en 1948, et le genre *Ganoderma* (Curtis) P. Karst. sont actuellement classés dans l'ordre Polyporales, avec cinq autres genres actuellement acceptés (11): *Amauroderma* (30 espèces), *Haddowia* (3 espèces), *Humphreya* (4 espèces) et *Polyporopsis* (1 espèces). Un autre genre qui pourrait probablement appartenir à cette famille, est *Trachyderma Imazeki* 1952 (12). Ce genre reste illégitime car *Trachyderma* Norman est un genre des *Ascomycètes*. Même si, actuellement, on le considère comme étant très proche du genre *Ganoderma*, il faut attendre une réévaluation des espèces.

Le genre *Ganoderma* créé par Karsten (13) n'accueillait qu'une seule espèce, *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst. . Ultérieurement, Patouillard (1887) a transféré d'autres espèces dans ce genre (11), et Karsten (14) a présenté le genre *Elfvigia* pour les espèces non laquées, tandis que Patouillard (15) a créé le genre *Amauroderma* pour les espèces avec des basidiospores sphériques et subsphériques possédant une paroi uniformément épaissie. Au 20^{ème} siècle, d'autres mycologues ont développé différents concepts concernant des genres et des espèces de la famille. Murrill (16) a introduit le genre *Tomophagus* pour l'espèce *Polyporus colossus* Fr. qui a changé plusieurs fois de nom (= *Ganoderma colossus* = *Tomophagus colossus*). Lloyd a rejeté le genre *Ganoderma* qu'il a remplacé, en fonction des espèces, par *Polyporus* ou *Fomes*. Plus tard, Torrend (17), Donk (18) (19) et Imazeki (20) ont grandement contribué à notre connaissance concernant ces genres et leur parenté. Donk a séparé la famille *Ganodermataceae* en fonction de la couleur et de la morphologie des spores. D'autres auteurs, par exemple Steyaert (21) et Corner (22), ont ajouté d'autres genres (par exemple, *Humphreya*, *Haddowia*, *Magoderna* et *Amauroderma*) sous genres ou de nouvelles espèces (par exemple, *Ganoderma kosteri* (Pays-Bas) ; *G. vanheurnii* et *G. manoutchehrii* (Iran) ; *G. dejongii*, *G. donkii* et *G. puglisii* (Italie) ; *G. bruggemanii*, *G. trulla*, *G. trulliforme* et *G. lamaoense* (Philippines)). Des études plus récentes utilisant les méthodes phylogénétiques moléculaires ont apporté un nouvel éclairage sur les relations naturelles entre les espèces. Néanmoins, les affinités entre le genre *Ganoderma* et d'autres genres de l'ordre Polyporales restent à être clarifiées. (23)

Comme proposé par Imazeki (12), le genre *Ganoderma* est actuellement divisé en deux sous-genres. Si le genre est facilement identifiable, en revanche, il n'est pas aisé de déterminer et surtout de classer une espèce de ganoderme. Deux sous-genres sont depuis longtemps reconnus : *Ganoderma* et *Elfvigia*.

1.2.1) Le sous-genre *Ganoderma*

Le sous-genre *Ganoderma* inclut les deux-tiers des espèces existantes du genre et de toutes celles à cuticule brillante, laquée.

Il se distingue par des espèces dont l'anatomie de la cuticule est caractérisée par les hyphes hyalines dont l'extrémité est soit enflée, soit filiformes et les terminaisons hyphales qui

contiennent une substance cireuse (mélanoïde), celle-ci imprégnant les hyphes hyalines pour former une croûte assez dure.

Il peut être divisé en deux sections (8) (9):

➤ **Section *Ganoderma*:**

- Le cutis possède une structure en hyménioderme. Les terminaisons des hyphes hyalines sont enflées, plus ou moins cylindriques ou clavées.
- La trame est de couleur blanc-crème avec une zone brunâtre près de la couche de tubes.
- Cette section regroupe *Ganoderma lucidum* et les nombreuses espèces qui lui sont proches telles que : *Ganoderma resinaceum*, *Ganoderma valesiacum*, *Ganoderma carnosum*, *Ganoderma tsugae*, *Ganoderma oregonense*, *Ganoderma japonicum*, *Ganoderma tropicum*.

➤ **Section *Characoderma* :**

- Dans cette section sont regroupées des espèces dont le cutis a une structure de type characoderme : les éléments hyalins parallèles, minces et rigides, sont imprégnés extérieurement de substance mélanoïde. D'autre part, la trame est constamment brun-rouille.
- L'espèce type est *Ganoderma pfeifferi*.

L'espèce type du sous genre *Ganoderma*, *G. lucidum* a été précédemment identifiée sous le nom de *Polyporus lucidus* (Curtis) Fr. et le basionyme, *Boletus lucidus* (Curtis). Le mycologue britannique Curtis a initialement décrit cette espèce qu'il avait recueillie à partir d'un noisetier (*Corylus avellana*) en Peckham, une région du sud de Londres. Il est important de noter que *G. lucidum* est clairement un taxon d'origine européenne, qui a des implications fortes sur la taxonomie de l'Asie sur les champignons médicinaux traditionnels.

1.2.2) Le sous-genre *Elfvingia*

Le sous-genre *Elfvingia* est caractérisé par l'espèce non laquée (mate) *G. applanatum* (Pers.) Tapoter. (synonyme *Elfvingia applanata* (Pers.) P. Karst.), désignée aussi sous le basionyme *Boletus applanatus* Pers., qu'on pensait distribuée dans le monde entier. Les espèces du sous-genre *Elfvingia* produisent souvent d'assez grands et remarquables sporophores et sont beaucoup moins cultivées pour des fins médicinales. Une autre espèce centrale du sous genre *Elfvingia* est *G. australe* (Fr.) Pat., qui peut être distinguée du *G. applanatum* par ses grandes basidiospores (3). Le *Ganoderma australe* est commun dans les pays tropicaux et n'a jamais été enregistré comme une espèce de l'Europe. Le spécimen type du *G. australe* n'existe plus et le seul échantillon restant est déposé dans le jardin botanique royal Kew (24). *Ganoderma lipsiense* (Batsch) G.F. Atk. a été considéré par certains auteurs comme le nom correct du *G. applanatum*. Il y a quelques années, une proposition visant à conserver le basionyme du *G. applanatum* (*Boletus applanatus* Pers.), contre son nom antérieur, *Boletus lipsiensis* Batsch a été approuvée par la Comité de nomenclature des champignons. Donc, *G. applanatum* est le nom correct.

Pour résumer, voici la classification actuelle adoptée pour les ganodermes :

- Division (ou embranchement) : ***Basidiomycota***
- Sous division : ***Agaricomycotina***
- Classe : **Agaricomycètes**
- Sous classe : **Agaricomycètes 1**
- Ordre : **Polyporales**
- Famille : ***Ganodermataceae***
- Genre : ***Ganoderma***
 - Sous genre : ***Ganoderma*** avec 2 sections: ***Ganoderma*** et ***Characoderma***
 - Sous genre : ***Elvingia***

1.3) La diversité des espèces et la biogéographie

Ganoderma est un genre cosmopolite avec une large distribution dans les régions tropicales et tempérées, mais sa vraie diversité et la biogéographie de ses espèces reste encore à établir. Divers concepts sur les espèces et spécimens inadéquats rendent difficile d'obtenir une vue d'ensemble de la distribution réelle des espèces (3). En raison de mauvaises identifications fréquentes, la détermination doit être faite avec prudence. La diversité des espèces du genre *Ganoderma* a été étudiée à fond dans quelques pays. Smith et Sivasithamparam (25) (26) (27) ont étudié le genre en Australie, alors que Gottlieb et Wright (28) ont étudié les espèces d'Amérique du Sud. Ces recherches ont contribué de manière significative à notre compréhension du genre et ont fourni une importante perception de la distribution réelle de nombreuses espèces. Néanmoins, certaines espèces ne pourraient pas être référencées correctement en raison de l'absence du matériel authentique (29) (25) et certains pays du monde semblent être insuffisamment connus, par exemple en Afrique tropicale (30). D'une manière générale, les régions tropicales sont problématiques par un manque de matériel et de douteuses identifications (22) (29). On suppose l'origine du genre *Ganoderma* dans les régions tropicales. C'est pour cette raison qu'il y a une grande diversité des espèces tropicales et une complexité d'identification. La grande plasticité phénotypique et les résultats des études phylogénétiques moléculaires indiquent que *Ganoderma* est un jeune genre qui est originaire des régions tropicales et qui n'est pas hautement spécialisé. Les espèces du genre *Ganoderma* dans les régions tempérées sont encore en phase de propagation (29). Cela a été confirmé plus tard par Moncalvo et Buchanan (31), avec un calcul du taux de substitution de l'ensemble de données ITS, conduisant à une origine estimée du genre datant seulement 30 millions d'années.

Bien que différentes sources fournissent des informations contradictoires concernant le nombre d'espèces, Ryvardeen (30) a proposé un concept plutôt large et a suggéré d'en réduire le nombre. En effet, il a constaté que le même taxon a souvent été décrit comme une nouvelle espèce dans deux ou plusieurs études indépendantes. Une monographie, en se fondant sur la comparaison de toutes les études, n'est toujours pas disponible. Néanmoins, quelques études morphologiques intensives et l'utilisation des données moléculaires ont donc bien abouti à la découverte de 14 nouvelles espèces au 21^{ème} siècle (29).

Plusieurs noms ont été introduits dans l'histoire du genre. Certains noms d'espèces européennes ont souvent été utilisées par les taxonomistes qui ont appliqué les concepts généraux de l'espèce. *Ganoderma* était, par conséquent, considéré comme «dans un chaos taxonomique», par Ryvarden en 1991. Vingt ans plus tard, le genre a été toujours considéré comme « ayant besoin d'une révision », par Smith et Sivasithamparam, même après l'introduction de diverses nouvelles méthodes, conduisant à une amélioration substantielle de nos connaissances sur les relations entre les espèces du genre. Les études sur la culture, le système de reproduction, les isoenzymes, mais surtout l'utilisation des méthodes phylogénétiques, ont conduit à une nouvelle compréhension du genre (23) (25) (29). Malheureusement, les études n'utilisent ni les mêmes spécimens ni les mêmes outils et ne sont donc pas comparables. Certaines de ces techniques nécessitent des cultures vivantes (ou encore des échantillons de tissus congelés), mais malheureusement, les souches utilisées dans les documents mentionnés ci-dessus n'ont pas été déposées dans les collections du domaine public.

La variabilité morphologique et le manque de critères taxonomiques unifiés ont conduit à un état de confusion taxinomique. Plusieurs espèces mal définies (par exemple *G. lucidum*, *G. resinaceum*, *G. tsugae*) ont reçu plusieurs noms (32). Ceci est dû à l'application de différents concepts sur les espèces par plusieurs taxonomistes (3), mais aussi à la variabilité morphologique du pileus avec les changements géographiques et climatiques (33). Selon Gottlieb et Wright (34), la macromorphologie du pileus ainsi que la structure et la forme de spores ne sont même pas fiables en raison d'une absence de critères unifiés. Les critères fiables et importants pour distinguer les espèces semblent être la gamme d'hôtes, ainsi que la répartition géographique (23). Pour examiner les espèces du genre *Ganoderma*, d'autres méthodes telles que le séquençage d'ADN sont utiles pour soutenir les résultats morphologiques.

1.4) Les études phylogénétiques moléculaires

Le séquençage de l'ADN est devenu maintenant l'une des plus importantes méthodes pour les études phylogénétiques. L'ARNr est considéré comme un bon marqueur au niveau générique et subgénérique (35). Moncalvo et Bae ont été les premiers qui ont utilisé l'ITS (internal transcribed spacer) et la grande sous-unité (LSU) de la séquence d'ADNr pour faire

la distinction entre les espèces de *Ganoderma*. La variation intraspécifique pour ITS a été jugée inférieure à 2% (29). Deux équipes (23) (32) ont réalisé d'autres études avec la petite sous-unités mitochondriale (SSU) de la séquence d'ADNr. Douanla-Meli et Langer ont utilisé le SSU (petite sous-unité du ribosome) seulement comme un marqueur phylogénétique, Hong a étudié également la structure secondaire des domaines du SSU. Les résultats ont montré que la structure des domaines variables pouvait être utilisée comme marqueur de valeur et que la région SSU comportait trois fois plus d'informations que la région ITS parmi les espèces de *Ganoderma*. Leurs études ont également révélé que l'information de la région SSE se concentrait principalement dans cinq domaines variables (V1, V4, V5, V6 et V9). Pour obtenir de l'information génétique supplémentaire, les marqueurs d'ADN supplémentaires devraient être utilisés (36). Seules quelques autres études ont également amplifié les fragments de RPB2 (37), de RPB1 et TEF1- α (38) : les gènes codant pour les deux plus grandes sous-unités de l'ARN polymérase II (RPB1 et RPB2) et la traduction du facteur d'élongation 1- α (TEF1- α).

Les études sur les isoenzymes pourraient aider à distinguer cinq espèces différentes de l'Australie (26). Elles ont reconnu la variabilité génétique entre les différentes espèces et populations et ont pu montrer le potentiel de cette méthode. Gottlieb et Wright (34) ont trouvé qu'il n'y avait aucune corrélation entre les motifs isozymiques et les caractéristiques morphologiques.

Les études qui traitent de la phylogénie du genre *Ganoderma*, sont principalement basées sur le *G. lucidum*, mais grâce à celles-ci et d'autres études moléculaires, on a trouvé les différents groupes monophylétiques. Moncalvo *et al.* (29) ont déjà établi que les espèces poussant sur les conifères (par exemple *G. carnosum*, *G. oregonense*, *G. tsugae* et *G. valesiacum*) pourraient être regroupées dans un groupe monophylétique. De plus, on est arrivé à clarifier un peu la séparation géographique et la répartition de différents espèces par les caractéristiques de la culture et de la présence de chlamydospores. Cao et Yuan (39) ont travaillé avec les résultats de Smith et Sivasithamparam (25) et certaines séquences. Smith et Sivasithamparam ont principalement étudié les champignons de l'Australie et inclu des ensembles de données publiées par précédemment Moncalvo. Les calculs ont donné lieu à cinq clades terminaux nommées "*G. australe* ", "*G. Cupreum* ", "*G. incrassatum* ", "*G. weberianum* " et "*Ganoderma sp.* "

Récemment, les données de séquence ITS ont confirmé la séparation de certaines espèces. Dans leurs études, le *Ganoderma lucidum* était étroitement lié à un groupe qui avait encore besoin de vérifications intensives, c'était le groupe *G. resinaceum* avec des espèces telles que *G. subamboinense* et *G. weberianum*. En ce qui concerne la répartition géographique, Moncalvo et Buchanan (31) ont travaillé avec un ensemble de données importantes de séquences ITS des espèces du complexe « *G. applanatum-australe* », permettant distinguer les classes géographiques simples. Le *Ganoderma colossus* représente un exogroupe à la racine du genre, isolé de toutes les autres espèces y compris *G. resinaceum* qui a des parentés avec lui, mais avec un faible support d'amorces. Le sous-genre *Elfvigia* est clairement séparé avec des autres espèces du genre *Ganoderma*; parmi celles-ci, les groupes asiatiques et européens de *G. lucidum* apparaissent dans les lointaines classes.

Hong et Jung (23) ont divisé le genre, en utilisant les données des séquences mt SSU d'ADNr, en six groupes monophylétiques qui étaient bien soutenus par la spécificité d'hôte et la présence ou l'absence de chlamydospores. Le groupe était appelé « *G. applanatum* » et contenait les espèces non laquées, comme *G. applanatum* et *G. lobatum*.

En fonction d'une comparaison des origines géographiques et des modèles de structure secondaire des domaines variables de la petite sous-unité ADNr (SSU), le *G. applanatum* est polyphylétique, indiquant la présence d'un complexe d'espèces, et devrait être étudié dans le futur pour mieux être clarifié. La version tropicale du *G. applanatum* est probablement *G. australe*, qui nécessite une néotypification prudente. En Europe, le *G. australe* a été confondu avec le *G. adpersum* (25). Le *Ganoderma meredithiae* dans le groupe *G. meredithiae* ne produit pas de chlamydospores et pousse sur les conifères semblables aux espèces dans le groupe *G. tsugae*. Certaines espèces dans le groupe *G. tsugae* ne se séparent pas clairement l'une de l'autre, par exemple, *G. tsugae* d'Amérique du Nord et *G. valesiacum* de l'Europe semblent représenter une seule espèce. Les espèces du groupe *G. resinaceum* telles que *G. pfeifferi* et *G. subamboinense*, produisent également des chlamydospores. L'espèce "*Ganoderma lucidum*" de l'Amérique du Nord dans ce groupe pourrait être conspécifique avec le *G. resinaceum* de l'Europe. La distribution mondiale du *G. lucidum* a été montrée comme fautive par Moncalvo *et al.* en 1995 (29), les espèces d'Asie étant clairement différentes de celles de l'Amérique du Nord et de l'Europe.

Avec toutes les confusions de nomenclature et de perception, les résultats de séquençage de l'ADN ont apporté un nouvel éclairage. Ils peuvent nous montrer qu'il existe une vaste convergence ou un parallélisme des caractères morphologiques qui a lieu au cours de l'évolution du genre. Ces résultats ont été basés morphologiquement sur les échantillons bien étudiés.

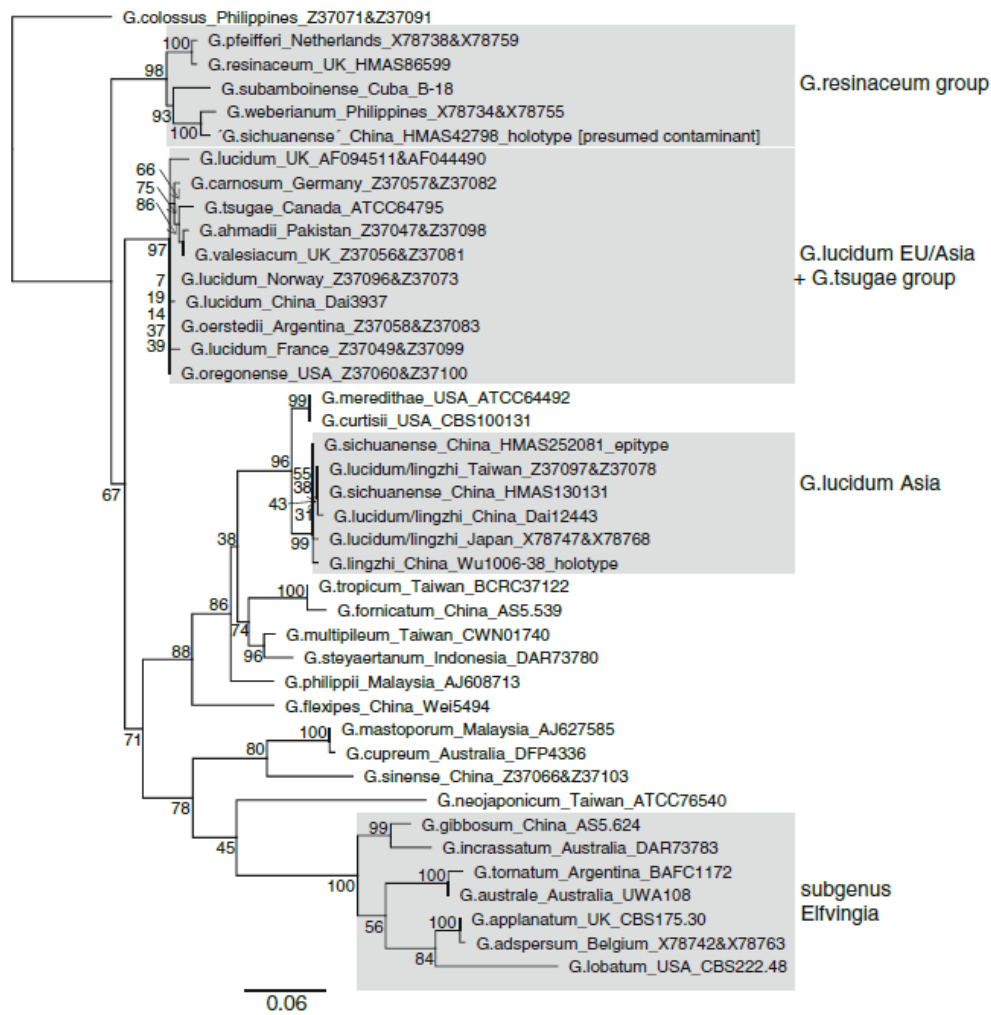


Figure 1 : L'arbre donnant un aperçu phylogénétique des relations entre les espèces du genre *Ganoderma* (11)

2) L'espèce *Ganoderma lucidum*

- Nom binomial : *Ganoderma lucidum* (Curtis ex Fr.)P. Karst. (Fig.2)
- Noms français : Ganoderme luisant, Polypore luisant ou Polypore laqué.
- Nom allemand : Lack-porling
- Nom anglais : Shining polyporus
- Nom chinois : Lingzhi
- Nom japonais : Mannetake ou Reishi
- Nom vietnamien : Linh Chi



Figure 2 : *Ganoderma lucidum* (40)

2.1) Les caractéristiques morphologiques de l'espèce *Ganoderma lucidum* :

➤ Les caractéristiques macroscopiques : (1) (8) (9) (10)

- Le sporophore est annuel, à pied très excentré ou rarement subcentral parfois sessile, cylindrique et cabossé, de la même couleur que le chapeau. Il est relativement grêle par rapport à l'aspect massif du chapeau. Il mesure 5 à 20 cm de longueur par 1 à 3 cm d'épaisseur.
- Le chapeau est annuel, orbiculaire, réniforme ou flabelliforme (en éventail). Il existe des formes imbriquées à 2 ou 3 chapeaux. Il mesure jusqu'à 15 cm de diamètre et 3 cm d'épaisseur à la base.
- La surface pileïque est vernissée, luisante, plus ou moins lisse, sillonnée, zonée concentriquement, légèrement ridée radialement (comme du bois) et souvent d'abord jaunâtre, orangé ou rouge-cerise puis devient rouge-sang à pourpre sombre chez les vieux spécimens.
- La trame est blanc-crème, puis, devient rousse ou couleur du bois dans les parties plus âgées. Elle est ligneuse, très dure et non comestible.
- Le pied est cylindrique ou faiblement aplati, mesure jusqu'à 15 cm de long et 2.5 cm de large, est souvent réduit ou absent, est recouvert comme le pileus d'une fine croûte vernissée pourpre, à rougeâtre presque noire. Une trame fibreuse, blanchâtre à ocre claire y est présente.
- La surface des pores est blanc-crème au début, puis ocré, brunissant à l'écrasement. Les pores sont régulièrement disposés, arrondis. Il y a 4 à 5 pores par mm.
- Les tubes sont non stratifiés, ocrés, fins, souvent couverts d'une pruine blanchâtre et mesurent jusqu'à 1.5 cm d'épaisseur.

➤ **Les caractéristiques microscopiques :** (1) (8) (9)

- Le système hyphal trimitique est présent. Il est constitué de 3 types d'hyphes mycéliennes :
 - Hyphes génératrices hyalines, 2 à 4 μm de large, à paroi fine, ramifiées et bouclées, plus fréquentes dans la marge piliéique.
 - Hyphes squelettiques, jusqu'à 6 μm de large, prédominantes dans le sporophore, à paroi épaisse, jaunâtre-clair à brun-jaunâtre ou brunâtre, non cloisonnées, avec quelques ramifications dans les parties distales et presque arboriformes à la partie supérieure de la trame.
 - Hyphes conjonctives rares à abondantes dans la trame, hyalines à jaunâtres, de 2 à 3 μm de large, à longues ramifications.
- Les spores sont tronquées-elliptiques, apiculées, verruqueuses, brunes et à double paroi. L'épispore est fine, hyaline et lisse. L'endospore est épaisse avec fréquemment un apex plus ou moins aplati et porte quelques longues et épaisses échinules, parfois fondues en crête et qui supportent l'épispore. Les dimensions de spores sont 7-12 x 6-8 μm .
- Les basides sont nettement ellipsoïdes à 4 stérigmates, avec une couche basale et mesurent 12-15 x 10-11 μm .
- Il n'existe pas de cystides ou d'autres éléments hyménaux stériles.

➤ **Quelques remarques :**

- L'examen d'un grand nombre de spécimens en Europe montre que la trame et la couche de tubes sont de plus en plus foncées à mesure que l'on va vers le sud du continent. Le spécimen nordique d'après lequel Kasten créa le genre *Ganoderma* a une trame et une couche de tubes presque incolores. En examinant des spécimens de latitude de plus en plus méridionale, la couche de

tubes d'abord, la trame en contact avec elle ensuite, acquièrent progressivement une coloration brune. Les zones moyennes et supérieures de la trame peuvent être de la même coloration mais seulement par bandes concentriques. Autre singularité de l'espèce, le brillant de la surface piléique disparaît parfois sous l'enduit mâit des spores qui viennent se fixer sur la croûte de sorte qu'on a pu leur attribuer à tort, une origine conidienne, d'autant que la croûte simule un hyménium par des terminaisons clavées d'hyphes serrées en palissade. (41)

- A son stade premier, le champignon produit une pelote blanche qui bientôt s'érige en une petite colonne jaune rougeâtre. Cette ébauche du pied s'allonge plus ou moins et sa pointe blanchâtre se courbe, s'étale à l'angle droit pour former le chapeau qui se colore peu à peu de rougeâtre. Malgré sa croûte piléique indurée, le carpophore vétuste disparaît au cours de l'hiver en se liquéfiant. Il n'en reste pas de traces. (42)

2.2) L'habitat

L'espèce est généralement saprophyte lignicole, croissant au pied des troncs vivants ou morts et des souches où elle provoque une pourriture blanche. Elle peut aussi parasiter des racines (et semble alors pousser au sol). On le trouve souvent de juin à novembre dans les forêts humides essentiellement sous des chênes, mais aussi les hêtres, les aulnes, les bouleaux, les arbres fruitiers (poiriers, pêcheurs, abricotiers), rarement sur les résineux (où il pourrait s'agir d'espèces très voisines comme *G. tsugae*, *G. Carsonum*). Seulement deux ou trois de ces 10.000 arbres âgés verront la croissance du *G. lucidum*, et donc sa forme sauvage est extrêmement rare. Annuel, il croît en solitaire ou par 2 à 3 individus, assez souvent connés, déformés voire superposés (1) (43) (44).

2.3) La distribution

L'espèce cosmopolite est rencontrée dans les zones tempérées de l'hémisphère Nord, les côtes pacifiques des Etats-Unis et du Canada, les zones tempérées d'Europe jusqu'aux côtes

pacifiques d'Asie et du Japon. Elle est également retrouvée en Afrique centrale au dessus de 1500 m, et au Ghana, Kenya et Tanzanie (1) (45) (46).

2.4) La culture

Le *G. lucidum* requiert un délicat équilibre entre humidité, température et nutriments qui sont fournis par le sol et les bûches de bois sur lesquelles le champignon pousse. Sa qualité est inégale en raison de facteurs environnementaux comme les infestations d'insectes et de maladies qui empêchent sa pleine croissance. (47)

Il y a longtemps, on a essayé de produire les sporophores du *G. lucidum*. Il s'agit d'une culture sur bûches imitant la « pousse » naturelle des ganodermes. Elle consiste à inoculer des fragments de mycélium sur la section de petits rondins de bois qui vont être imprégnés de vapeur d'eau. Disposés au sol, ils seront recouverts de terre. Cette culture à grande échelle est faite sous de grandes serres qui permettent de maîtriser la température et l'humidité. (48)

L'ensemble du processus de culture naturelle sur bûche de bois prend près d'un an (49):

1. Cette culture se fait tout d'abord par greffage du champignon sur une bûche de chêne vieillie. Les bûches de bois sont ensuite placées en chambre chaude le temps de l'inoculation.
2. Les bûches de bois inoculées sont placées dans des serres, dans un environnement rigoureusement contrôlé.
3. Les bûches de bois sont recouvertes d'un humus riche en nutriments. La qualité du sol et des bûches est cruciale pour que le reishi tire les éléments nutritifs dont il a besoin pour atteindre une grande taille et une haute qualité.
4. À l'intérieur de la serre, un système d'irrigation assaini doit être utilisé. La température, l'intensité lumineuse et l'humidité sont constamment surveillées. La serre doit aussi être bien aérée et protégée d'un soleil direct.

5. Le champignon commence progressivement à se colorer et à pousser. De mauvaises herbes et insectes peuvent apparaître, mais aucun produit chimique agricole ou pesticide n'est utilisé.
6. Pendant la dernière phase de croissance, les spores sortent sous le sporophore et sont projetées dans l'atmosphère. Puis, les spores se posent et recouvrent le sol d'un tapis brun rougeâtre.
7. Le meilleur moment de la récolte se situe juste après la phase de reproduction. Chaque champignon arrivé à pleine maturité est soigneusement cueilli à la main, entreposé, puis séché. Tout le processus se répète à la récolte d'après. Périodiquement, le sol de la serre doit être mis au repos pour permettre aux éléments nutritifs de se renouveler avant de réutiliser la même serre.

Comme la méthode de culture naturelle sur bûche de bois prend près d'un an et demande plus de travail et de ressources, il y existe donc d'autres méthodes de production plus rapides (47) (49) :

- La culture sur pulpe de bois : un substrat en pulpe de bois (milieu de culture du champignon) est placé dans une bouteille en verre ou un sac plastique et le champignon y est ajouté. Les bouteilles ou sacs sont ensuite empilés sur des étagères dans un entrepôt fermé. D'habitude, trois mois après, cette méthode de culture produit de petits champignons fins et frêles.
- La culture en boîte de bois : cette méthode est similaire à la culture naturelle sur bûche de bois dans le sens où elle se fait par greffage du champignon sur une bûche de bois. Cependant les bûches de bois sont simplement placées dans une boîte, mais pas enterrées dans le sol. Bien que cette méthode soit préférable à celle sur pulpe de bois, seul un reishi de taille et de qualité moyenne est généralement produit puisqu'il pousse hors-sol et donc sans apports nutritifs du sol.

Beaucoup d'équipes scientifiques ne se sont intéressées qu'aux constituants du mycélium des ganodermes et il a été nécessaire de mettre au point des méthodes artificielles de production de ce mycélium.

Il s'agit de méthodes de fermentation en milieu liquide. La technique qu'ont utilisé Kino *et al.* (50) comprend trois étapes :

1. Une culture inclinée est réalisée avec un milieu de culture constitué d'eau, d'amidon de pomme de terre et d'agar. Le pH est fixé à 5.7. Le mycélium est inoculé en surface puis incubé pendant 7 jours à 28 °C.
2. Le mycélium cultivé est transféré dans 200 ml de bouillon à 2.4 % d'amidon de pomme de terre, à pH=5.7 dans un flacon de 500 ml. Cette suspension est agitée à 110 tours par minute pendant 14 jours à 28 °C.
3. On transfère 20 ml de la suspension mycélienne dans 200 ml du même liquide de culture. Les 10 flacons de 500 ml sont agités pendant 14 jours à 28 °C.

Cette technique, qui demande 5 semaines, a permis d'obtenir environ 340 g de mycélium brut après centrifugation à 13000 x g pendant 10 minutes à 4 °C.

D'autres méthodes existent et diffèrent le plus souvent par le milieu de culture qui est utilisé. Cependant la quantité de la source nutritive (sucre) est toujours voisine de 2% dans le milieu, et le pH toujours compris entre 5.5 et 6.5.

Une étude en 2008 a montré que l'utilisation de la lumière bleue et rouge a des effets bénéfiques dans la production du mycélium du *G. lucidum*. En effet, elle réduit la quantité de substrats nécessaire pour l'inoculation et la durée de fermentation. L'irradiation de la culture influence la synthèse des polysaccharides, la composition glucidique des exopolysaccharides et la microstructure du mycélium. (51)

En 2012, l'effet de différentes sources de carbone non-conventionnelle a été étudié dans la culture submergée du *Ganoderma lucidum* pour la production simultanée de la biomasse mycélienne, de l'acide ganodérique bioactif et des polysaccharides, en moins de temps. L'utilisation de celles-ci a permis de minimiser les coûts élevés des milieux de culture actuels. La composition moyenne optimale a été définie comme (en g / L) : 50 de la farine d'orge; 0,2

de KH_2PO_4 ; 0,1 de $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ et 1 de NH_4Cl . Cultivé dans ce milieu de culture complexe, la production de la biomasse mycélienne était $23,49 \pm 0,37$ g / L; la production extracellulaire de polysaccharides était de $2,72 \pm 0,11$ g / L; la production intracellulaire des polysaccharides était de $2,22 \pm 0,06$ g / L et la production d'acide ganodérique était de $299,67 \pm 11,63$ mg / L. Un litre de milieu de culture développée dans ce projet a été évalué à 0,11 USD \$ si la farine d'orge est utilisée comme source de carbone ou 0,13 \$ avec de la farine d'avoine afin d'obtenir une meilleure qualité de produits. (52)

2.5) La diversité du complexe « *Ganoderma lucidum* »

Les espèces du complexe « *Ganoderma lucidum* » sont utilisées dans de nombreux types de produits de santé. Cependant, la taxonomie de ce complexe a longtemps été chaotique, limitant ainsi ses utilisations. La combinaison des données des séquences 33 ITS, 24 tef1 α , 24 rpb1, 21 Rpb2, 19 ITS, 20 tef1 α , 20 rpb1 et 17 Rpb2 a mis en évidence un total de 13 espèces du complexe qui sont phylogénétiquement « multilocus ». Ces 13 espèces n'appartiennent pas à une seule lignée monophylétique, elles sont donc regroupées en trois clades qui ne peuvent pas être définis par leurs distributions géographiques.

Le clade A est composé de *Ganoderma curtisii*, *Ganoderma flexipes*, *Ganoderma lingzhi*, *Ganoderma multipileum*, *Ganoderma resinaceum*, *Ganoderma sessile*, *Ganoderma sichuanense* et *Ganoderma tropicum*. Le clade B est composé de *G. lucidum*, *Ganoderma oregonense* et *Ganoderma tsugae* et le clade C est composé de *Ganoderma boninense* et *Ganoderma zonatum*.(53)

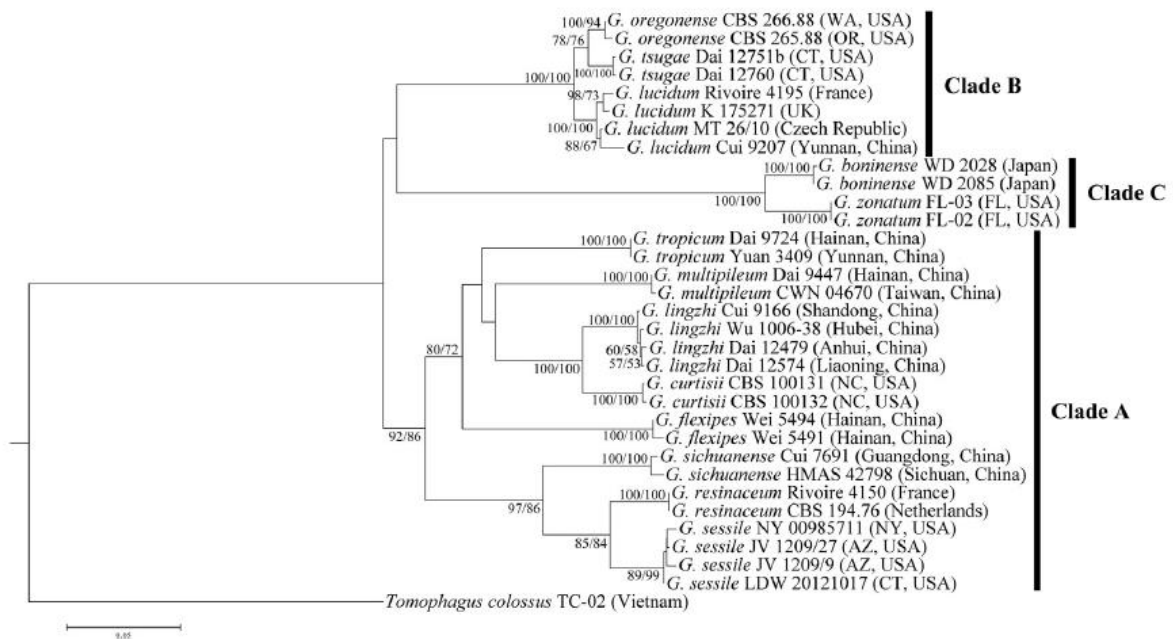


Figure 3 : Phylogénie du complexe « *G. lucidum* » basée sur la combinaison des données provenant des séquences *Its*, *tefl1 α* , *rpb1* et *Rpb2* (53)

2.5.1) Le clade A

Trois espèces de Chine, *G. lingzhi* (Fig.4), *G. multipileum* (Fig.5) et *G. sichuanense* (Fig.6), ont été regroupées dans le clade A. Elles étaient toutes identifiées comme *G. lucidum* précédemment. Wang *et al.* (54) ont proposé que les espèces similaires du *G. lucidum* provenant de Chine tropicale devraient être classées comme *G. multipileum*. Cao *et al.* (38) ont déclaré que le *G. multipileum* se retrouve également dans d'autres pays asiatiques tropicaux, tels que l'Inde et les Philippines. La validité du *G. lingzhi* et *G. sichuanense* a été chaudement débattue. Cao *et al.* ont obtenu la séquence ITS de l'holotype de *G. sichuanense* et ont constaté qu'elle était différente de celle de l'espèce de Ling-Zhi la plus largement cultivée en Chine. Le *G. sichuanense* a donc été décrit comme une nouvelle espèce. Wang *et al.* (37), cependant, n'ont pas réussi à amplifier une séquence quelconque de l'holotype du *G. sichuanense*. Au lieu de cela, ils ont traité des spécimens récemment recueillis dans une région possédant les représentants du *G. sichuanense*, en se basant sur les caractères morphologiques, et ont considéré que ces collections sont conspécifiques avec l'espèce de Ling-Zhi la plus largement cultivée en Chine. Par la suite, Yao *et al.* (55) ont sélectionné un échantillon récemment recueilli à partir de la région type du *G. sichuanense* comme un

épitype et ont considéré *G. lingzhi* comme synonyme de *G. sichuanense*. Cette épitypification peut être considérée comme superflue car l'holotype de l'espèce est fertile et sa séquence ITS est disponible. De plus, la séquence de l'ITS de l'épitype était différente de celle de l'holotype. Géographiquement, la région où se trouve l'épitype, à une altitude de 1933 mètres, est espacée d'environ 80 km de celle de l'holotype, à une altitude de 985 mètres. On peut dire que l'holotype et l'épitype se développent dans différents environnements écologiques. Compte tenu de ce qui précède, on pourrait rejeter l'épitype de *G. sichuanense* proposé par Yao *et al.*, et considérer que *G. lingzhi* et *G. sichuanense* comme des espèces indépendantes.

Les deux autres espèces asiatiques de clade A sont *G. flexipes* (Fig.7) et *G. tropicum* (Fig.8), originaires du Vietnam et de l'Indonésie, respectivement. D'après les études phylogénétiques, celles-ci sont des espèces indépendantes (54) (38), largement répandues à travers l'Asie subtropicale et tropicale. Cao *et al.* (38) ont émis l'hypothèse que *Ganoderma atrum*, *Ganoderma calidophilum*, *Ganoderma hainanense* et *Ganoderma parviungulatum* qui sont tous décrits par le professeur Ji-Ding Zhao et ses collègues dans la région Hainan, en Chine, correspondaient en fait à *G. flexipes*, bien que les données pour soutenir cette proposition n'aient pas été présentées.

Les trois dernières espèces du clade A sont *G. curtisii* (Fig.9), *G. resinaceum* (Fig.10) et *G. sessile* (Fig.11). Le *G. sessile* a été décrit à partir de New York, Etats-Unis par Murrill, mais a été plus tard, assimilé aux 2 espèces européennes : le *G. lucidum* et *G. resinaceum* par Haddow en 1931 et par Overholts en 1953. Nobles (1965) a considéré que les spécimens américains classés comme *G. lucidum* étaient en fait *G. sessile*. La phylogénie a confirmé que les spécimens de *G. sessile* trouvés aux États Unis étaient différents du *G. lucidum* européen et du *G. resinaceum* européen.



Figure 4 : *Ganoderma lingzhi* (53)



Figure 5 : *Ganoderma multipileum* (53)

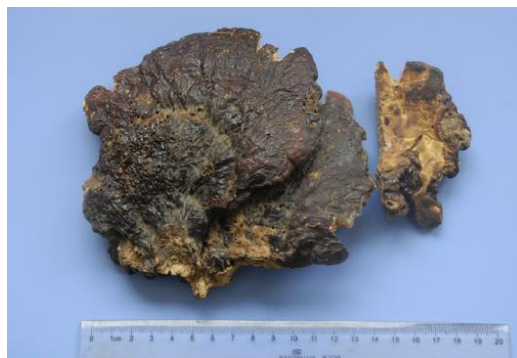


Figure 6 : *Ganoderma sichuanense* (53)



Figure 7 : *Ganoderma flexipes* (53)



Figure 8 : *Ganoderma tropicum* (53)



Figure 9 : *Ganoderma curtisii* (53)



Figure 10 : *Ganoderma resinaceum* (53)



Figure 11 : *Ganoderma sessile* (53)

2.5.2) Le clade B

G. lucidum et les deux espèces d'Amérique du Nord, *G. oregonense* (Fig.12) et *G. tsugae* (Fig.13), ont été regroupées dans la clade B. Cao *et al.* (38) ont proposé que *G. lucidum* et *G. oregonense* sont deux espèces distinctes, mais ils n'ont pas de preuves solides. Cao *et al.* (38) et Wang *et al.* (37) ont confirmé que le véritable *G. lucidum* avait une distribution dans le nord de la Chine, puis Yang et Feng (36) a étendu sa répartition au sud-ouest de la Chine. La phylogénie actuelle a également suggéré un spécimen (Cui 9207) trouvé à partir du sud-ouest de la Chine comme le *G. lucidum*. Les données phylogénétiques ITS (36) ont indiqué que *G. oregonense* et *G. carnosum*, une espèce européenne, peuvent être conspécifiques en topologie (données non publiées).

G. tsugae a été traité comme *G. lucidum* par Haddow en 1931 et par Steyaert en 1977. La phylogénie actuelle a montré que *G. tsugae* était une espèce indépendante distincte du *G. lucidum*. *G. tsugae* pousse exclusivement sur les conifères, en particulier sur *Tsuga* et *Abies*, tandis que *G. lucidum* pousse, la plupart du temps, sur les angiospermes.



Figure 12 : *Ganoderma oregonense* (53)



Figure 13 : *Ganoderma stugae* (7)

2.5.3) Le clade C

Le clade C contient deux espèces subtropicales : *G. boninense* (Fig.14) et *G. zonatum* (Fig.15) . Parmi ceux-ci, Moncalvo *et al.* (29) ont proposé que le *G. boninense* pourrait être le nom correct de certains spécimens américains étiquetés comme *G. lucidum*. La phylogénie actuelle a clairement distingué *G. boninense*, souvent trouvé sur les îles Bonin, de *G. sessile* et de *G. tsugae*, qui ont été à tort considérés comme le *G. lucidum* américain par Haddow en 1931, Overholts en 1953 et Steyaert en 1977.

Gottlieb *et al.* (56) ont fourni la preuve que *G. sessile* et *G. zonatum* étaient conspécifiques, en se basant sur les données ITS, et ont considéré que leurs différences morphologiques sont un résultat d'une évolution divergente. Cependant, les séquences ITS utilisées par Gottlieb *et al.* provenaient des spécimens argentins, qui avaient pu être mal identifiés. La phylogénie actuelle a montré que *G. sessile* et *G. zonatum*, dont les spécimens ont été trouvés respectivement à New York et en Floride étaient 2 espèces indépendantes. En ce qui concerne l'écologie, *G. sessile* est une espèce tempérée qui pousse sur les feuillus (les dicotylédones), tandis que *G. zonatum* pousse sur les palmiers subtropicaux (les monocotylédones).



Figure 14 : *Ganoderma boninense* (53)



Figure 15 : *Ganoderma zonatum* (53)

En conclusion, on peut présenter le complexe « *Ganoderma lucidum* » de la façon suivante :

- Clade A : 8 espèces d'Asie et d'Amérique du Nord
- Clade B : 3 espèces d'Europe et d'Amérique du Nord
- Clade C : 2 espèces subtropicales

2.6) Le Symbolisme et les croyances associées

Dans la sphère culturelle de l'Extrême- Orient, le ganoderme luisant ou *Ganoderma lucidum*, est depuis 2000 ans, considéré comme un symbole de bon augure. Son nom

vernaculaire qui est Ling Zhi en Chine, Reishi au Japon, signifie « champignon de l'immortalité » ou « champignon magique ». Un nom japonais plus récent « Mannetake » se traduit par « champignon de 10000 ans » (57)

Au 1er siècle de notre ère, Lun-Heng parle de ce polypore comme « symbole de perennité et gage d'immortalité ». Le sceptre d'honneur offert au visiteur de marque portait une tête en forme de ganoderme luisant. On disait en Chine, le « Ling Zhi fleurit trois fois par an, c'est une plante qui porte bonheur, procurant aux hommes l'immortalité ». Il n'en fallut pas plus pour que ce champignon très répandu soit vivement recherché. L'apparition du ganoderme luisant était également le signe d'un bon usage du mandat céleste de l'empereur chinois. En effet, le Polypore laqué était censé ne prospérer que dans la paix et le bon ordre de l'empire. (58)

L'utilisation des images du Ganoderme luisant dans l'art a commencé en 1400. Ce sont souvent les oeuvres du Taoïsme. En plus des peintures, le Ling Zhi a été représenté sur pierre, sculpté dans le jade ou l'ivoire, figuré sur des bouteilles à parfum, des tapisseries, des bijoux, des peignes de femmes, des balustrades (43) (Fig.16,17,18). La production d'une estampe chinoise, malheureusement non datée a été publiée dans la revue Ceska Mykologie (1956). On y voit un philosophe chinois méditant devant nombreuses sporophores de *Ganoderma lucidum* disposés dans un panier et un vase. Le même thème a été peint par Chên Hung Shan (1556-1652) et reproduit dans le remarquable ouvrage de R.G. Wasson, « Soma : divine mushroom of immortality » (59). Récemment D. Thoen a découvert à Bruxelles, une assiette chinoise en porcelaine du 18^{ème} siècle décorée par les images du ganoderme luisant (57). La plus ancienne représentation connue actuellement semble être celle d'une tapisserie « Noin Ula » provenant d'une tombe mongole du 1er siècle après J.C. (9) (60).



Figure 16 : Philosophe chinois méditant devant plusieurs sporophores de *Ganoderma lucidum* (61)



Figure 17 : Une assiette « Lingzhi » de Wanli d'une valeur estimée de 30 000 à 50 000 USD. (62)



Figure 18 : Une tasse « Lingzhi » sculptée (63)

Il est clair que depuis des temps très reculés, *Ganoderma lucidum* a marqué l'esprit des hommes tant par sa beauté mystérieuse, son étonnante résistance à toute détérioration lorsqu'on le fait sécher, que par sa venue assez capricieuse. Un journaliste, emporté par le découverte d'un spécimen de ce polypore, assurait qu'une telle merveille ne se récolte qu'une fois par siècle (42). Heureusement, nous savons qu'il n'en est rien.

Il faut noter un fait intéressant à propos de *Ganoderma lucidum*. Il est avec quelques autres polypores, un des rares champignons qui ait été retrouvé à l'état fossile, conservé dans la tourbe des plaines marécageuses de l'Est de l'Angleterre ainsi que dans les villages palafittes de Suisse et d'Italie en compagnie de *Fomes ignarius* et *Fomes fomentarius*. Ces deux espèces de polypores étaient utilisées depuis des temps très anciens (néolithique) par les hommes pour la maîtrise du feu. Alors Thoen (57) évoque alors la possibilité, que *Ganoderma lucidum* ait pu participer à la technologie préhistorique, en plus de son aspect ornemental.

2.7) L'utilisation du *Ganoderma lucidum* dans la médecine traditionnelle chinoise

Depuis qu'il est utilisé, divers produits ont été préparés à partir du Ling Zhi, tels que des sirops, des injections, des comprimés, des teintures, des bols contenant de la poudre de *Ganoderma lucidum* et du miel, des solutions, des mélanges, etc. Mais, le plus souvent, c'est

la tisane qui a été consommée. Il s'agit d'une décoction du carpophore après un trempage préalable de plusieurs heures dans l'eau chaude.

Il semble que le Ling Zhi soit un véritable remède « miracle », car il a été ou est utilisé avec plus ou moins de succès pour traiter des troubles ou des maladies aussi divers que : la neurasthésie, les étourdissements, l'insomnie, les rhinites, la bronchite chronique, l'asthme bronchique, l'hépatite chronique, la pyélonéphrite, l'hypercholestérolémie, la maladie coronarienne, l'hypertension, les leucopénies, les troubles intestinaux, les ulcères gastriques ou duodénaux. (43)

Dans un supplément du livre « Classic of Materia Medica » publié en 502-536 après J.C. et le livre « Ben Cao Gang Mu » de Li Shin-Zhen, qui est considéré comme la première pharmacopée en Chine (1590 après JC, dynastie des Ming), on attribue à ce champignon différentes propriétés comme l'effet tonifiant, l'amélioration de l'énergie vitale, le renforcement de la fonction cardiaque, l'augmentation de la mémoire et des effets anti-vieillessement. (64)

Selon la Pharmacopée de la Chine (version 2000), *G. lucidum* est un puissant revitalisant du Qi (Chi) qui est l'énergie vitale présente en nous et qui disparaît à la mort. Il soulage également l'esprit, la toux et l'asthme, et il est recommandé pour des étourdissements, l'insomnie, des palpitations et l'essoufflement.

Selon la médecine chinoise traditionnelle, il y a six types de Lingzhi classés en fonction de leur couleur, leur goût et leurs intérêts thérapeutiques (43) :

Couleur	Goût	Nom japonais	Intérêts thérapeutiques
Bleu	Acide	Aoshiba	<ul style="list-style-type: none"> • Améliorer l'acuité oculaire • Hépatotonique • Sédatif nerveux
Rouge	Amer	Akashiba	<ul style="list-style-type: none"> • Améliorer le fonctionnement des organes internes

			<ul style="list-style-type: none"> • Améliorer la mémoire • Augmenter la vitalité
Jaune	Sucré	Kishiba	<ul style="list-style-type: none"> • Splénotonique • Calmer « l'esprit »
Blanc	Piquant	Shiroshiba	<ul style="list-style-type: none"> • Favoriser la respiration • Donner du courage et de la forte volonté
Noir	Salé	Kuroshiba	<ul style="list-style-type: none"> • Néphroprotecteur
Violet	Sucré	Murasakishiba	<ul style="list-style-type: none"> • Améliorer l'acuité auditive • Améliorer le fonctionnement des muscles et des articulations • Sublimier le teint de la peau

3) Les constituants du *Ganoderma lucidum* et leurs activités thérapeutiques

3.1) Les constituants du *Ganoderma lucidum*

3.1.1) Les composants nutritionnels du *Ganoderma lucidum*

G. lucidum contient principalement des protéines, des lipides, des glucides et des fibres. Les échantillons cultivés artificiellement possèdent les mêmes composants nutritionnels que les échantillons sauvages. Dans les extraits, la quantité de protéines et de glucides augmente considérablement mais la quantité de fibres est supprimée. Mizuno a présenté la composition de l'extrait du *G. lucidum* qui se composait en pourcentage du poids sec de composés Folin-positif (68,9%), de glucose (11,1%), de protéines (7,3%) et de composés ioniques (10,2%) (K^+ , Mg^+ et Ca^{2+} sont les principaux composants). Cependant, il peut exister des différences qualitatives et quantitatives dans la composition chimique des produits issus des extraits du *G. lucidum*. Celles-ci dépendent de la souche, de l'origine, du processus d'extraction, et des conditions de culture. (65)

3.1.2) Les constituants bioactifs majeurs

Plus de trois cents articles sur ces constituants ont été publiés. Le sporophore, le mycélium et les spores de *G. lucidum* contiennent environ quatre cents composés bioactifs différents, qui comprennent principalement des triterpènes, des polysaccharides, des protéines ou peptides, des nucléotides, des stérols, des stéroïdes, des acides gras et des oligo-éléments. (65)

3.1.2.1) Les triterpènes

Au moins cent quarante triterpènes différents ont été identifiés dans *G. lucidum*. Ils sont divisés en dix groupes basés sur leur structure (65) (43) (Fig.19). La majorité a un goût amer : ce sont souvent les acides ganodériques (66).

En 1982, une équipe a isolé du mycélium de *Ganoderma lucidum* six substances triterpéniques qui ont présenté une activité cytotoxique sur les cellules d'hépatome. Il s'agit des acides ganodériques : U V W X Y Z. La détermination de l'activité des produits a été effectuée par dénombrement des cellules d'HTC visibles après un, deux et trois jours de contact avec les substances cytotoxiques. A la dose de 66 µg/ml, les six acides ganodériques ont montré un très net pouvoir cytotoxique vis à vis de ces cellules cancéreuses. Au niveau de la structure chimique, ces 6 molécules possèdent toutes un groupement ionisable (-COOH) et une tête polaire (-OH). Selon Toth *et al.*, il semblerait que ce soit un caractère important pour l'action cytotoxique (67).

L'intérêt thérapeutique de ces substances dans le traitement du cancer paraît toutefois limité. En effet, une étude de Chen (68) a montré que les doses nécessaires à une cytotoxicité étaient relativement élevées. De plus, cette cytotoxicité s'exerçait de façon identique sur des lignées de cellules normales et sur des lignées de cellules cancéreuses.

Un nouveau dérivé triterpénique, l'acide ganosporérique A, a été récemment isolé par Min *et al.* à partir de la « fraction soluble dans l'éther » des spores (69). Cette équipe (70) a aussi découvert six nouveaux triterpènes de type lanostane qui provenaient aussi des spores (acide ganodérique γ, δ, ε, ζ, η et θ). Des études préliminaires indiquent que les spores contiennent beaucoup plus d'acides ganodériques que d'autres parties du champignon et que la composition triterpénique varie en fonction de la zone dans laquelle le champignon est cultivé (69).

D'après une étude de Ma *et al.* (71), tous les triterpènes issus des spores du champignon (Fig. 20) ont la même voie de biosynthèse, la voie de l'acide mévalonique (MVA). Leur précurseur est un trans-squalène. Celui-ci est ensuite transformé par oxydation, réduction, déacidification, cyclisation et réarrangement. Il y a 29 triterpènes essentiels isolés à partir des

spores depuis 1988. Les expériences pharmacologiques ont montré que l'acide ganopsorerique A entraînait une diminution du taux GTP chez la souris ayant un foie blessé par CCl₄ et GaNI. Le ganodermantriol, le lucidumol B et l'acide lucidique A ont un effet significatif contre le VIH de type 1 avec les valeurs d'IC₅₀ entre 20 et 90 µM. L'acide ganodérique γ et l'acide lucidique D ont un effet cytotoxique contre les cellules tumorales Meth-A et LLC. Le ganodermantriol et le ganoderiol F ont un puissant effet inhibant la voie classique du système des compléments avec les valeurs d'IC₅₀ de 4,8 ; 17,12 et 41,7 µM.

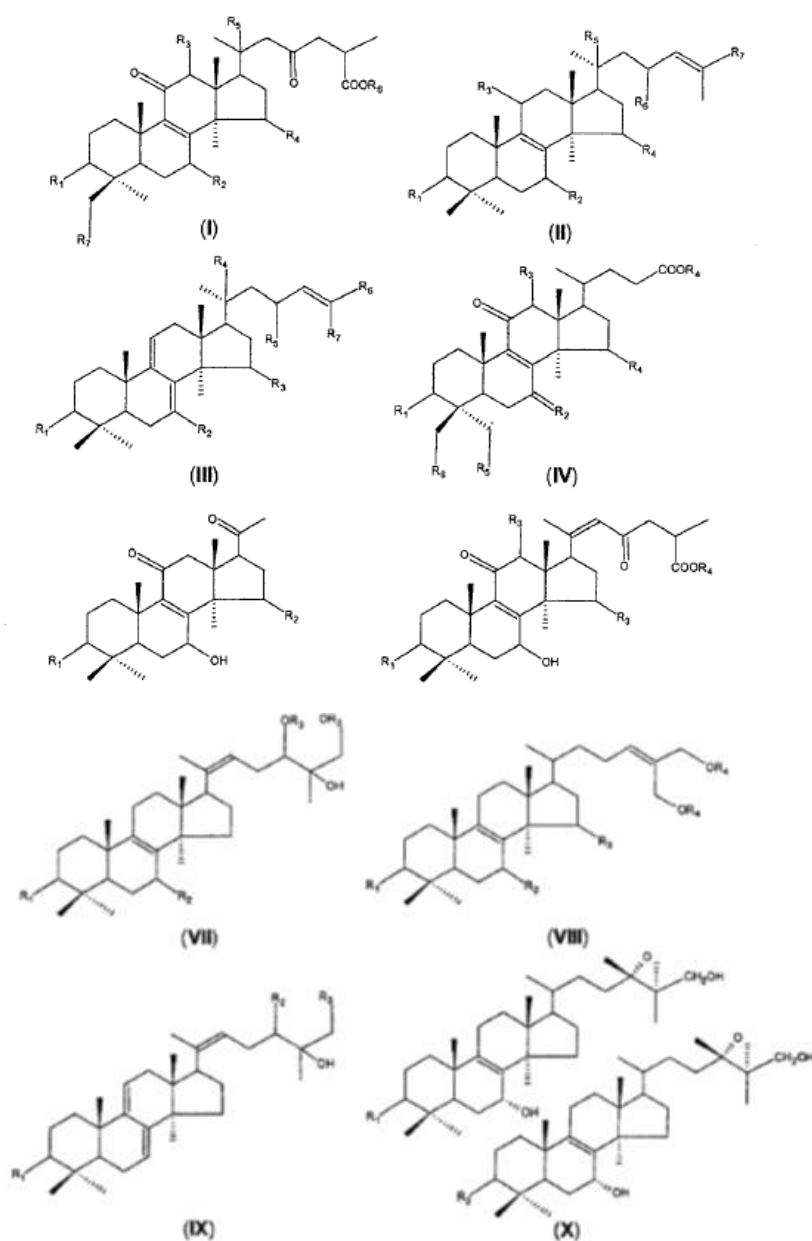


Figure 19 : Structure des dix groupe de triterpénoïdes du *Ganoderma lucidum* (43)

Numéro	Nom	Formule moléculaire	Poids moléculaire
1	Acide ganopsorérique A	C ₃₀ H ₃₈ O ₈	526
2	Acide ganodérique B	C ₃₀ H ₄₄ O ₇	516
3	Acide ganodérique C1	C ₃₀ H ₄₂ O ₇	514
4	Acide ganodérique E	C ₃₀ H ₄₀ O ₇	512
5	Ganodermanontriol A	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	472
6	Ganosporelactone A	C ₃₀ H ₄₀ O ₇	512
7	Ganosporelactone B	C ₃₀ H ₄₂ O ₄	514
8	Lucidumol A	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	472
9	Acide Ganodérique β	C ₃₀ H ₄₄ O ₆	500
10	Lucidumol B	C ₃₀ H ₅₀ O ₃	458
11	Ganodermanontriol B	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	456
12	Ganoderiol F	C ₃₀ H ₄₆ O ₃	454
13	Acide ganodérique A	C ₃₀ H ₄₄ O ₇	516
14	Acide ganolucidique A	C ₃₀ H ₄₄ O ₆	500
15	Acide ganodérique γ	C ₃₀ H ₄₄ O ₇	516
16	Acide ganodérique δ	C ₃₀ H ₄₄ O ₇	516
17	Acide ganodérique ε	C ₃₀ H ₄₄ O ₇	516
18	Acide ganodérique ζ	C ₃₀ H ₄₂ O ₇	514
19	Acide ganodérique η	C ₃₀ H ₄₄ O ₈	532
20	Acide ganodérique θ	C ₃₀ H ₄₂ O ₈	530
21	Acide ganolucidique D	C ₃₀ H ₄₄ O ₆	500
22	Acide ganodérique C2	C ₃₀ H ₄₆ O ₇	518
23	Acide lucidénique C6	C ₃₀ H ₄₂ O ₈	530
24	Acide ganodérique C6	C ₃₀ H ₄₂ O ₈	530
25	Acide ganodérique G	C ₃₀ H ₄₄ O ₈	532
26	Acide ganodérique D	C ₃₀ H ₄₂ O ₇	514
27	Acide ganodérique H	C ₃₂ H ₄₄ O ₉	572
28	Méthyl ganodérate A	C ₃₁ H ₄₈ O ₇	530
29	Méthyl ganodérate B	C ₃₁ H ₄₈ O ₇	530

Figure 20 : Liste des triterpénoïdes issus des spores du *Ganoderma lucidum* (71)

3.1.2.2) Les polysaccharides

Différents types de polysaccharides bioactifs ont été extraits et isolés à partir de différentes espèces du genre *Ganoderma* (72) (73) (74). Il y a une diversité importante concernant leur structure et leurs propriétés physiologiques. Les polysaccharides bioactifs majeurs du genre *Ganoderma* sont composés de (1-3), (1-6)- α / β -glucanes, de glycoprotéines et d'hétéropolysaccharides hydrophiles. On y trouve le glucose, le mannose, le galactose, le fucose, le xylose et l'arabinose qui sont combinés dans des proportions différentes et qui sont reliés par différents types de liaisons glycosidiques et peptidiques (75) (76). Comme les polysaccharides sont des molécules très complexes, leur caractérisation détaillée en fonction de la composition glycosidique spécifique et du poids moléculaire est obligatoire pour établir le lien entre l'activité biologique et la structure.

La plupart des études sur les activités biologiques des polysaccharides, des glycopeptides ou des extraits bruts de polysaccharides ont été effectuées en utilisant le *Ganoderma lucidum* (75). On préfère utiliser cette espèce par l'importation de son effet antioxydant, anti-tumoral et antibactérien.

L'effet antioxydant est dû à la présence de l'activité antiradicalaire, au pouvoir réducteur et aux effets chélateurs sur des ions ferreux et certaines autres molécules (72) (77). L'activité antiradicalaire semble être liée à une augmentation de l'activité de trois enzymes antioxydantes :

- La superoxyde dismutase (SOD) catalyse la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène
- La catalase (CAT) détoxifie le peroxyde d'hydrogène et des hydroperoxydes lipidiques en les transformant en substances non toxiques
- La glutathion peroxydase (GSH-Px) maintient les niveaux de glutathion réduit (GSH). (78) (79)

Les polysaccharides antitumoraux exercent leur bioactivité essentiellement via l'activation ou l'augmentation de la réponse immunitaire de l'hôte (80). Les propriétés antitumorales des fractions polysaccharidiques enrichies, solubles dans l'eau, issues du *G. lucidum* semblent être

liées à la stimulation de la production d'interleukines (IL-1, IL-6), du facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) à partir des monocytes et/ou des macrophages et d'interféron γ (IFN- γ) à partir de lymphocytes T. (81)

Il y a seulement quelques mentions sur les activités antimicrobiennes de polysaccharides provenant du genre *Ganoderma*. Ce genre a été largement étudié pour d'autres propriétés thérapeutiques, mais moins étudié en tant que source de nouveaux agents antibactériens (82). Néanmoins, certains polysaccharides isolés de quelques espèces de ganodermes exercent une activité antibactérienne en inhibant la croissance des bactéries et, dans certains cas, en détruisant les bactéries pathogènes. (83)

Plus de cent types de polysaccharides ont été isolés à partir du sporophore, des spores et du mycélium, ou extraits à partir du liquide de culture du *G. lucidum*. La plupart ont un poids moléculaire allant de $4 \cdot 10^5$ à $1 \cdot 10^6$. Ils constituent l'une des principales sources de composés pharmacologiquement actifs du *G. lucidum*. Les polysaccharides tels que les β -D-glucanes, les hétéropolysaccharides et les glycoprotéines ont été isolés et caractérisés et sont considérés comme les principales molécules responsable de la bioactivité du champignon. Les β -D-glucanes (Fig. 21) sont constitués d'une chaîne principale linéaire de (1-3)- β -D-glucopyranosyl avec des substitutions en C6 par des 4-glucopyranosyl fixées à l'ossature par une liaison β (1-6), la fréquence de substitution étant variable mais comprise entre une toutes les trois à quinze unités de glucose. La plupart des β -D-glucanes sont hydrosolubles. Il existe aussi des β -D-glucanes avec des chaînes hétéropolysaccharides composées de xylose, mannose, galactose, acide uronique. Les complexes β -D-glucane-protéiques présentant 10% à 50% du poids sec dans le *G. lucidum*. (84) (85) (86)

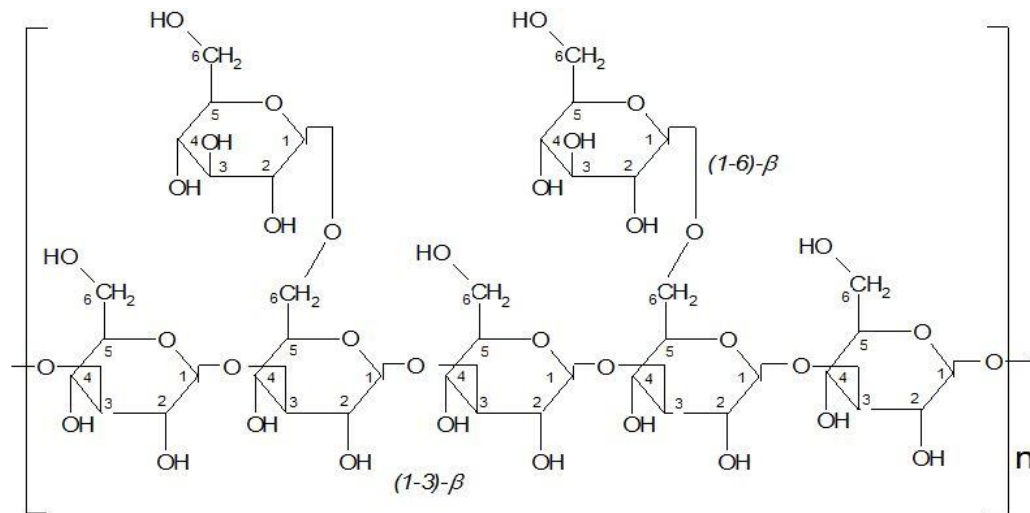


Figure 21 : La structure générale des β -D-glucanes (87)

3.1.2.3) Les protéines

Certaines protéines possédant une bioactivité ont également été isolées à partir du *G. lucidum*. Une protéine dotée d'une activité mitogène *in vitro* et immunomodulatrice *in vivo* a été extraite du mycélium de *G. lucidum*. Cette protéine, appelée Ling Zhi 8 (LZ8) (Fig. 22) est capable d'hémagglutiner les globules rouges de moutons mais pas les globules rouges humains. *In vivo*, lorsqu'elle est administrée de façon répétée, LZ8 empêche l'apparition d'une réaction anaphylactique systémique, chez les souris sensibilisées à un antigène. (50)

La structure complète de LZ8 a été déterminée par Tanaka *et al.* (88). Ils ont séquencé 110 résidus d'acides aminés parmi lesquels une prévalence d'acide aspartique et de valine. Ils ont noté une similitude avec la partie variable de la chaîne lourde des immunoglobulines, à la fois dans la séquence et dans la structure secondaire.

L'activité mitogène *in vitro*

Kino *et al.* (50) se sont intéressés à l'action de LZ 8 sur les lymphocytes périphériques de la rate et des ganglions de souris. Ils ont montré, en suivant l'incorporation de Thymine tritiée dans des cultures de cellules spléniques et ganglionnaires, que la protéine LZ 8 induisait la prolifération de lymphocytes de façon dose-dépendante. La courbe de réponse était similaire à celle induite par les lectines mitogènes telles que la Concanavale A (Con A), le

lipopolysaccharide (LPS) ou la phytohémagglutinine (PHA). Cependant, la protéine LZ 8 ne peut être assimilée, en soi, à une lectine car l'hémagglutination des érythrocytes de mouton qu'elle provoque, n'est pas inhibée en présence de saccharides (galactose, fucose ...), contrairement à l'hémagglutination induite par des lectines.

Selon Haak-Frendsho *et al.* (89), LZ 8 active plus spécifiquement la prolifération des lymphocytes T. Elle résulterait de la production d'IL 2 par les monocytes et de l'augmentation de l'expression des récepteurs à l'IL 2, l'ICAM 1, sur les lymphocytes.

Propriétés immunosuppressives *in vivo*

En plus de ces capacités mitogéniques *in vitro*, LZ 8 a montré qu'elle pouvait empêcher l'apparition d'une réaction anaphylactique *in vivo*, chez les souris sensibilisées à un antigène. Kino *et al.* (50) (89) se sont attachés à identifier le mécanisme de ce phénomène. L'administration intrapéritonéale de LZ8 de façon répétée, réduisait la production d'anticorps spécifique après la sensibilisation des souris par l'antigène HBs. De même, ils ont constaté qu'un traitement par LZ 8 pouvait ralentir le développement d'un diabète autoimmun (de type I) chez les souris non obèses. L'explication pourrait être également, une réduction de la production d'anticorps.

En conclusion, l'action du LZ 8 a été mise en parallèle avec celle d'une autre substance d'origine fongique, la Cyclosporine A, qui est utilisée pour ses propriétés immunosuppressives dans les greffes d'organes. Si toutes les deux sont capables de réduire la production d'anticorps, leurs caractéristiques semblent tout de même bien différentes. LZ 8 a une action mitogène sur les lymphocytes, tandis que la cyclosporine A inhibe la prolifération de lymphocytes induite par le Con A ou les PHA. D'autre part, LZ 8 stimule la production d'IL2 alors que la cyclosporine A l'inhibe.

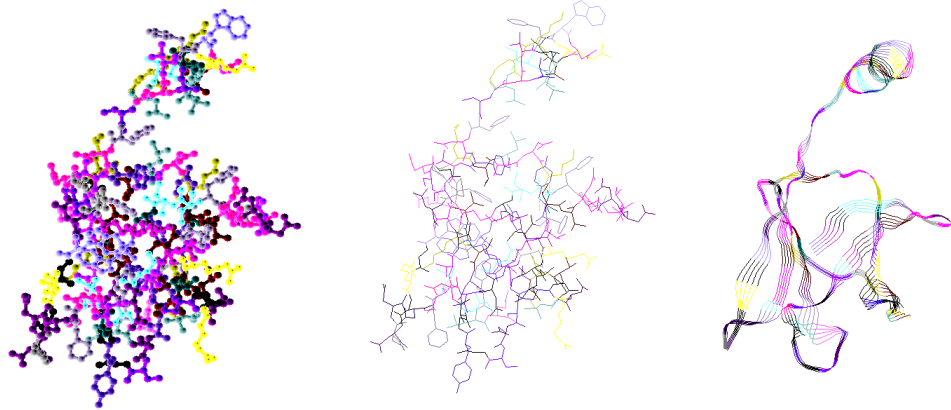


Figure 22 : La structure tridimensionnelle de la protéine Ling Zhi 8 d'après trois modèles (90)

3.1.2.4) Les composés azotés

Deux nucléosides ont été trouvés : l'adénosine (Fig. 23) et le 5-désoxy-5'- méthyl-sulfinyl- adénosine (65).

L'adénosine est un nucléoside composé d'adénine fixée sur un ribose (sous forme de ribofuranose) via une liaison β -N₉ glucoside. L'adénosine est libérée par les neurones et par les cellules gliales. Elle joue un rôle important dans les processus biochimiques, tels le transfert d'énergie, comme adénosine triphosphate (ATP) et adénosine diphosphate (ADP), ainsi que dans la transduction de signaux comme adénosine monophosphate cyclique, AMPc. Elle a également un rôle de neurotransmetteur de type hormonal.

Kasahara et Hikino (91) ont isolé d'extraits du ganoderme luisant de l'adénosine qui a inhibé, chez des souris, le tonus musculaire, élevé le seuil de la douleur, prolongé la résistance à une mort induite par la caféine et relâché les muscles squelettiques. Ces différents résultats indiquent une « régulation négative » induite par les extraits, sur l'activité du système nerveux, avec notamment une action myorelaxante et tranquilisante.

Par ailleurs, au cours de leurs travaux, Shimizu *et al.* (92) ont démontré pour la première fois en 1985, qu'une fraction soluble dans l'eau du carpophore de ganoderme luisant pouvait

empêcher l'aggrégation plaquettaire *in vitro*. Le mécanisme n'était pas connu, mais ils ont montré que l'inhibiteur d'aggrégation était l'adénosine, à la concentration de 40 mg/100g dans l'extrait sec du sporophore.

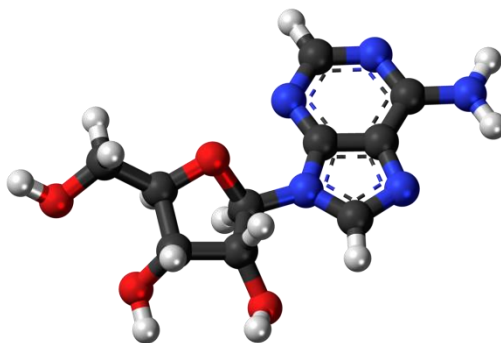


Figure 23 : L'adénosine (93)

3.1.2.5) Les autres constituants

Le Reishi contient également des stérols, des acides aminés, l'acide oléique, le cyclo-octasulfure, le peroxyde d'ergostérol (5,8-epidioxy-ergosta-6,22E-dien-3-ol), et les cérebrosides ((4E',8E')-N-D-2'-hydroxystearoyl-1-O-β-D-glucopyranosyl-9-méthyl-4-8-sphingadiénine et (4E,8E)-N-D-2'-hydroxypamitoyl-1-O-β-D-glucopyranosyl-9-méthyl-4-8-sphingadiénine). En ce qui concerne les ions inorganiques, le champignon contient Mg, Ca, Zn, Mn, Fe, Cu et Ge. Les spores contiennent la choline, la bétaine, l'acide tétracosanoïque, l'acide stéarique, l'acide palmitique, l'ergosta-7, le 22-dien-3-ol, l'acide nonadécanoïque, l'acide béhénique, la tétracosane, la hentriacontane, l'ergostérol, et le β-sitostérol. L'un des lipides isolés à partir de *G. lucidum* est l'acide pyrophosphatidique. (65) (84) (94)

3.2) Les activités thérapeutiques importantes

Le *G. lucidum* est un champignon célèbre car il possède nombreux effets pharmacologiques comme : immunomodulateur, antiathérosclérotique, anti-inflammatoire, analgésique, chimioprotecteur, antitumoral, radioprotecteur, sédatif, antibactérien, antiviral (y compris anti-VIH), hypolipidémiant, antifibrotique, hépatoprotecteur, antidiabétique, antioxydant et antiradicalaire, anti-vieillessement, hypoglycémique et anti-ulcéreux. Il est

désormais reconnu comme un traitement adjuvant dans le traitement de la leucémie, le carcinome, l'hépatite et du diabète. C'est seulement depuis la dernière décennie qu'on a commencé à signaler dans les revues internationales les essais cliniques qui utilisaient les préparations issues du *G. lucidum* pour traiter le cancer et d'autres maladies. (95) (96) (97) (84)

3.2.1) L'activité antioxydante

3.2.1.1) Les β -glucanes antioxydants

Dans le genre *Ganoderma*, il existe plusieurs études sur l'activité antioxydante de polysaccharides isolés à partir du *G. lucidum*. Des homo-glucanes et hétéro-glucanes isolés de cette espèce ont des aptitudes prometteuses antiradicalaires. Par exemple, l'activité anti-2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH), anti-hydroxyde, anti-2,2'-azino-3 bis-thylbenzothiazoline-6-sulfonate (ABTS), anti-superoxyde et anti-péroxyde d'hydrogène. (72) (73) (74) (78) (79) (98) (99)

Le β -1,3-glucane (LMG) de faible poids moléculaire augmente de façon significative la viabilité (de 40% à 80%) des cellules de la lignée leucocytaire de type RAW 264.7, chez la souris, cultivées en condition de stress oxydatif induit par H_2O_2 : réduction des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) et suppression des activités neutres et acides des sphingomyélinases (SMases). (100)

L'homo-polysaccharide composé par le mannose a une très intéressante activité antioxydante *in vitro* et *in vivo*. Ce polysaccharide possède une activité anti-radicaux libres (O_2^- , HO \cdot et DPPH) et il est capable d'augmenter l'activité de certaines enzymes antioxydantes comme SOD (67,4 à 115,4 U / ml et 140 à 230 U / ml), CAT (7,82 à 13,91 U / ml et de 13,0 à 22,0 U / ml) et GSH-Px (10,42 à 26,39 U / ml et de 16,0 à 36,0 U / ml), et de diminuer le taux de malondialdéhyde (MDA) (de 16,0 à 8,0 mmol / ml) chez des rats ayant des carcinomes au niveau du col de l'utérus et de l'ovaire. (78) (79)

Zhonghui *et al.* (99) ont étudié l'effet antioxydant des polysaccharides du *G. lucidum* (GL-PS) contre un stress oxydatif dose-dépendant induit. L'activité des enzymes antioxydantes ont significativement augmenté: SOD (110 à 170 U/mg de protéine), CAT (1,58 à 1,95 U / mg de protéine) et GSH-Px (6,0 à 15,0 U/mg de protéine), tandis que le taux de MDA a diminué (de 8,2 à 4,8 nmol de protéine/mg).

Un hétéro-glucane également isolé à partir du *G. Lucidum* a montré une activité antioxydante sur des lésions oxydatives des mitochondries induites par des rayons γ . Celui-ci a provoqué une diminution du taux de MDA (1,24 à 0,55 nmol/mg de protéine), du taux de hydroperoxydes lipidiques (LOOH) (1,09 à 0,04 nmol/mg de protéine) et du taux de protéine carbonylée formée (de 0,84 à 0,22 nmol/mg de protéine), tandis que le taux de protéine thiolée formée a augmenté (de 9,28 à 13,42 nmol/mg de protéine). Cet hétéro-glucane a également augmenté l'activité des enzymes anti-oxydantes: SOD (3,07 à 6,11 U / mg de protéine), CAT (de 3,25 à 7,08 UI / mg de protéine) et GSH-Px (2,66 à 4,77 U / mg de protéine). (98)

Les principales liaisons observées chez des homo-glucanes étaient β - (1-3), (1-4) et (1-6) liaisons glycosidiques. Chez des hétéro-glucanes, composés de différents sucres, tels que le mannose, le glucose, le rhamnose, le galactose, le xylose, l'arabinose et le fucose dans différentes proportions, les mêmes types de liaison ont été observés.

Liu *et al.* ont isolé en 2010 (72) un homo-glucane et un hétéro-glucane de faible poids moléculaire et ont trouvé qu'il y avait une activité antioxydante plus élevée chez l'homo-glucane de plus faible poids moléculaire. Néanmoins, Ma *et al.* (73) ont isolé en 2013 des hétéro-glucanes avec des masses moléculaires différentes et c'était le polysaccharide de poids moléculaire le plus élevé qui présentait une activité antioxydante la plus importante.

3.2.1.2) Les glycoprotéines ou glycopeptides

Yu-Zhi-Hong et Bin (101) ont étudié, en 2002, l'activité anti-oxydante d'un glycopeptide (BPL) isolé à partir du *G. lucidum* sur des lésions créées par des ROS au niveau des macrophages. Il était composé de 14 acides aminés, de D-rhamnose, de D-xylose, de D-fructose, de D-galactose, de D-mannose et de D-glucose. Ces composants étaient reliés par des liaisons β -glycosidique (poids moléculaire de 0,585 kDa). Le BPL a montré, *in vitro* et *in*

vivo, son activité antioxydante en augmentant le taux de survie des macrophages et en protégeant des mitochondries contre des dommages entraînés par la présence de l'hydroperoxyde tert-butyle (tBOOH).

Le BPL a également été étudié pour son activité antioxydante sur streptozotocine (STZ) chez des rats diabétiques. Il entraîne une augmentation du taux des antioxydants non enzymatiques et enzymatiques, du niveau sérique d'insuline et une réduction de la peroxydation lipidique (102)

Sun *et al.* (103) ont étudié, en 2004, l'activité antioxydante du GLP dans les différents systèmes d'oxydation (l'huile de soja et le saindoux sont utilisés comme substrats d'oxydation). Ils ont observé une excellente activité comparable à l'antioxydant synthétique, l'hydroxytoluène butylé (BHT), trouvé dans l'huile de soja. Ce glycopeptide a été capable de bloquer l'activité lipoxygénase au niveau de l'huile de soja. Il a également une activité antiradicalaire contre des radicaux hydroxyles produits dans le système de désoxyribose, et contre des radicaux superoxydes produits par la pyrogallol auto-oxydation. On a trouvé aussi une activité anti-oxydante au niveau d'homogénat du tissu hépatique du rat et des systèmes de peroxydation mitochondriales. De plus, le GLP a bloqué l'auto-hémolyse des globules rouges du rat.

Un glycopeptide de poids moléculaire de 0,5849 kDa, isolé à partir du *G. lucidum*, était composé de 17 acides aminés, de rhamnose, de xylose, de fructose, de galactose, de mannose et de glucose maintenus par des liaisons β -glycosidique. Il a montré une activité antioxydante sur des cellules cortico-neuronales du rat cultivées dans un milieu exposé à une hypoxie et une réoxygénation (réduction de la formation de ROS, du taux de MDA et augmentation de l'activité de la superoxyde dismutase de manganèse) (104). Ce glycopeptide a également montré une activité antiradicalaire en protégeant des dommages induits par l'alloxane au niveau des îlots pancréatiques *in vitro* et *in vivo* (105)

3.2.1.3) Les extraits polysaccharidiques

Un extrait de polysaccharides du *G. lucidum* a montré une activité antioxydante chez des rats atteints de cancer gastrique par augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes (SOD, CAT et GSH-Px). (106)

D'autres extraits polysaccharidiques, également obtenus à partir du *G. lucidum*, ont présenté une activité anti-radicalaire, un pouvoir réducteur et une inhibition de la peroxydation des lipides. Des extraits obtenus à partir des sporophores seraient les plus efficaces.(107)

Zhao *et al.* (108) ont signalé des effets radio-protecteurs d'un extrait polysaccharidique du *G.lucidum*, contre des dommages induites par des rayons γ produits par le cobalt-60 sur l'acide désoxyribonucléique de la souris (ADN). On a décrit que la cassure du brin d'ADN et la fréquence d'apparition des micronoyaux ont été considérablement réduits, tandis que l'activité du GSH- Px et le nombre de cellules nucléées, comptées au niveau de la moelle osseuse, ont significativement augmenté. Cet extrait polysaccharidique a également augmenté l'activité de la SOD et une diminution du taux de MDA.

D'autres extraits polysaccharidiques préparés à partir du *G. lucidum* ont également diminué le taux de MDA et de la molécule d'adhésion intercellulaire de type 1, augmenté l'activité des enzymes antioxydantes et permis une reperfusion, dans le cœur et le foie de souris ischémiques. (109)

Chez des rats diabétiques, l'extrait polysaccharidique a été capable de réduire des dommages oxydatifs et d'inhiber l'apoptose par augmentation de l'activité des enzymes anti-oxydants et par modification de l'expression des cellules de lymphomes. (110)

Les études effectuées au cours des dernières décennies concernant les propriétés antioxydantes des polysaccharides, des glycoprotéines et des extraits bruts ont décrit que l'effet anti-radicalaire semble être principalement liée à l'augmentation de l'activité des enzymes anti-oxydantes telles que la SOD, la CAT et la GSH-Px(1). (78) (79) (101) (106)

Peu d'études sur l'activité antioxydante des polysaccharides du genre *Ganoderma* autres que celles de ganoderme luisant ont été menées. La plupart de ces études ont été réalisées *in vitro*. Des rapports utilisant des essais *in vivo* sont rares et ne décrivent pas le mécanisme d'action impliqué. Au lieu de cela, ils indiquent seulement une augmentation de l'activité des enzymes anti-oxydantes après l'exposition à une lésion spécifique. En outre, ces polysaccharides ont été isolés mais pas complètement caractérisés chimiquement. Les données disponibles comprennent généralement des poids moléculaires et, dans certains cas, la composition en sucres. Des liaisons glycosidiques sont rarement caractérisées. Par conséquent, il est impossible de mettre en évidence une caractéristique chimique directement liée à l'activité antioxydante des polysaccharides du champignon. En se basant sur les rapports existants avec les informations disponibles sur les caractéristiques structurelles, on peut dire que des homo-glucanes et hétéro-glucanes qui présentent des liaisons glucidiques β (1-3) ont de fortes propriétés antioxydantes (72) (100)

3.2.2) L'activité antitumorale

Les polysaccharides (β -D-glucanes, hétéropolysaccharides, et glycopeptides) isolés à partir du *G. lucidum* ont démontré une activité antitumorale en stimulant le système immunitaire (95). Les triterpènes, tels que les acides ganodériques, ont montré une activité cytotoxique *in vitro* sur des cellules cancéreuses (67). Le lanostanoïde A, le 3 β -hydroxy-26-oxo-5 α -lanosta-8,24-dien-11-one et un stéroïde, l'ergosta 7,22-diène-3 β , 3 α , 9 α -triol, isolés à partir des spores du *G. lucidum*, possèderaient des effets inhibiteurs puissants sur les cellules KB et PLC/PRF/5 *in vitro*. (111)

La potentialisation des réponses immunitaires induite par les polysaccharides est considérée comme le principal mécanisme d'action antitumorale du *G. lucidum*. Parmi les polysaccharides, les β -D-glucanes actifs sont ceux qui possèdent la meilleure activité (95). Ces polysaccharides semblent agir en se liant à la surface des leucocytes, des lymphocytes T auxiliaires, des cellules tueuses naturelles (NK) et d'autres cellules effectrices ou aux protéines circulantes spécifiques stimulant l'activation des macrophages (112). Ces fixations augmentent la production de cytokines telles que le facteur de nécrose tumorale (TNF- α), les interleukines (IL) et les interférons (IFN), l'oxyde nitrique (NO) et des anticorps sécrétés par des cellules effectrices activées. La régression tumorale peut entraîner des dommages

vasculaires et une nécrose tissulaire provoquée, en fait, par des cellules T et la production locale de TNF- α .

En plus de la potentialisation de la défense immunitaire, d'autres mécanismes sont également impliqués dans l'effet antitumoral. Un composant du *G. lucidum* a empêché la croissance des cellules leucémiques K562 en fonction de la dose et du temps d'incubation. Puis, il a induit leur différenciation en cellules érythrocytaires matures (113). L'inhibition de l'ADN polymérase et la modification post-traductionnelle des oncoprotéines pourrait contribuer à l'activité anti-tumorale du reishi (114).

3.2.2.1) Les polysaccharides antitumoraux

3.2.2.1.1) Les β glucanes

L'extrait brut aqueux de *G. lucidum* a été utilisé en médecine traditionnelle chinoise comme un remède antitumoral et immunomodulateur (115). La plupart des rapports concernant l'activité antitumorale des polysaccharides du *Ganoderma sp.* ont démontré qu'elle est principalement liée à la fonction immunitaire de l'hôte (116) (117). Les polysaccharides du *Ganoderma lucidum* ont reçu une attention particulière de la communauté scientifique et leur activité antitumorale a été étudiée à la fois *in vitro* et *in vivo*. Par conséquent, les polysaccharides bioactifs ont été isolés à partir des spores du *G. lucidum* (118) (119) et à partir des mycéliums cultivés en milieu liquide (120) (121) (122). Certains polysaccharides ont également été isolés à partir du milieu de culture de mycélium de ce champignon (polysaccharides extracellulaires). (123)

Les effets antitumoraux des polysaccharides isolés à partir du *G. Lucidum* tel que l'arabinoxyloglucane (GL-1), hétéroglucane ramifié, ont d'abord été observés en sous-cutané, au niveau du sarcome-180 d'ascite transplanté chez la souris (124). Ce polysaccharide comporte un squelette et des chaînes latérales contenant du D-glucopyranose et des liaisons α (1-4), β (1-6) et β (1-3). L'arabinose est présent au niveau des extrémités non réductrices et le xylose est présent dans certaines parties des chaînes latérales. Cette hétéro-glucane inhibe fortement la croissance du sarcome-180 solide (taux d'inhibition, de 95,6 à 98,5%) après une

injection intrapéritonéale (20 mg/kg pendant 10 jours), chez la souris. Sone *et al.* (123) ont également décrit l'activité antitumorale sur les tumeurs solides de sarcome 180 de polysaccharides *G. Lucidum* extraits des spores ou du mycélium. Encore une fois, les polysaccharides étudiés présentaient des liaisons (1-3)- β -D-glucane et quelques liaisons (1-4) avec les unités glycosylées.

Le potentiel anti-tumoral des polysaccharides de ganodermes est habituellement lié à leur activité immunomodulatrice. Comme les polysaccharides ont un poids moléculaire élevé, ces composés ne peuvent pas pénétrer dans les cellules, mais ils se lient à des récepteurs de cellules immunitaires. L'existence de molécules de reconnaissance des formes fongiques au niveau du système immunitaire inné a été prouvée. Cependant, le mécanisme par lequel le système immunitaire inné reconnaît et répond à la paroi cellulaire fongique est un processus très complexe et multifactoriel. (125)

Yan et ses collaborateurs suggèrent que l'activité des polysaccharides du *G. lucidum* est modulée par le récepteur du complément de type 3 (récepteur CR3), qui se lie avec les β -glucane polysaccharidiques (126)

En effet, le « *G. lucidum* polysaccharide » (GLP) est connu comme un homo-glucane, isolé par une extraction aqueuse à haute température et une précipitation à l'éthanol à partir des sporophores de ce champignon médicinal. Il exerce son activité antitumorale sur le sarcome-180 solide en induisant une cascade des activités immunomodulatrices des cytokines. Il pourrait induire une augmentation marquée de l'expression des gènes d'IL-1 α (2 fois), d'IL-1 β (3 fois), de TNF- α (2 fois), d'IL-12 p35 (jusqu'à 6 fois) et d'IL-12 p40 dans les splénocytes. Dans les macrophages, le GLP stimule une augmentation remarquable de l'expression des gènes d'IL-1 β (2,5 à 3 fois), de TNF- α (jusqu'à 6 fois), et des facteurs de stimulation de colonies de macrophages granulocytes (GM-CSF) (jusqu'à 2 fois). (127) Le GLP a également présenté des effets antitumoraux sur une tumeur solide induite par les cellules d'un carcinome ascitique de Ehrlich. Effectivement, 100 mg /kg de ce polysaccharide a montré respectivement 80,8 % et 77,6 % de réduction du volume tumoral et de la masse de la tumeur lorsqu'elles sont administrées 24 h après l'implantation des cellules tumorales. De plus, le GLP est administré à la même dose avant l'inoculation de la tumeur, a montré respectivement 79,5 % et 81,2 % d'inhibition du volume tumoral et de la masse de la tumeur. (128) Le GLP comporte non seulement des liaisons (1-3)- β -D-glucane, mais aussi des liaisons

(1-6)- β -D glucane au niveau des ramifications. De plus, les caractéristiques structurelles telles que les liaisons β (1-3) dans la chaîne principale du glucane, et les liaisons β (1-6) au niveau des ramifications, semblent être des facteurs importants pour l'activité antitumorale observée.

D'autres polysaccharides du *G. lucidum* avec des propriétés immunomodulatrices ont été décrits, à savoir PG-1 et PG-2, qui entraînent l'augmentation de la prolifération et de l'activité pinocytaires des macrophages et qui ont un effet inhibiteur sur la croissance de la lignée des cellules tumorales du cancer du sein humain (MDA-MB-231) (119).

3.2.2.1.2) Les glycoprotéines ou glycopeptides

Les polysaccharides isolés à partir de *Ganoderma sp.* peuvent être aussi liés aux résidus de protéines ou de peptides. Ces complexes polysaccharide-protéine ou polysaccharide-peptide ont également été décrits comme ayant des propriétés antitumorales. Le « *G. lucidum* polysaccharide peptide » (GLPP) est un puissant inhibiteur de la prolifération de la lignée des cellules tumorales du cancer du poumon humain (PG). Ce composé a démontré une activité anti-angiogénique qui peut être la base de ses effets antitumoraux. Ce glycopeptide ayant une masse moléculaire relative de 512 500, est composé du D-rhamnose, de D-xylose, de D-fructose, de D-galactose et de glucose. Ces sucres sont reliés entre eux par des liaisons β -glycosidiques. (129)

Une fraction de glycoprotéine contenant du fucose, obtenue à partir d'un extrait hydrosoluble du *G. lucidum* semble également avoir des activités immunomodulatrices et antitumorales car elle stimule l'expression des cytokines, en particulier IL-1, IL-2 et IFN- γ (130). Bien que la partie active de cette fraction contienne majoritairement du D-glucose, du D-mannose et du D-galactose, le seul composant actif identifié dans la fraction glycopeptidique contient de résidus de fucose. De plus, l'extrait brut du *G. Lucidum* ne stimule pas l'expression de cytokines, tandis que cette fraction glycoprotéique induit significativement l'expression de l'IL-1, IL-2, et IFN- γ .

Un protéoglycane bien connu du *G. lucidum*, le GLIS ayant une masse moléculaire d'environ 2000 kDa et une partie d'hydrate de carbone constituée principalement par du D-

glucose, du D-galactose et D-mannose, présente un effet antitumoral efficace en augmentant les activités immunitaires et humorales. (131)

Un glycopeptide conjugué du *G. lucidum* ayant une masse moléculaire de 512,5 Da et une chaîne polysaccharidique assemblées par des liaisons β glycosidiques, présente un effet antitumoral dans différentes études. Par exemple, il a inhibé significativement la croissance tumorale du sarcome 180 murin. Il a aussi inhibé la prolifération des cellules endothéliales humaines de la veine de cordon ombilical (HUVEC) en induisant l'apoptose cellulaire et en diminuant l'expression du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) au niveau des cellules cancéreuses du poumon humain. (132) (133)

3.2.2.1.3) Les extraits polysaccharidiques

Différents extraits polysaccharidiques du *Ganoderma sp.* ont également été décrits comme ayant une activité antitumorale. Le Ganopoly est un des extraits polysaccharidiques aqueux les plus connus provenant du *G. lucidum* présentant une activité antitumorale. Le traitement des souris avec Ganopoly pendant 10 jours pourrait réduire significativement le poids de la tumeur d'une manière dose-dépendante, chez la souris S-180. De plus, cet extrait a provoqué une cytotoxicité significative sur certaines lignées cellulaires tumorales humaines comme : (CaSki) pour le cancer épidermoïde cervical, (SiHa) pour le cancer du col utérin, (Hep3B) et (HepG2) pour l'hépatome, (HCT116) et (HT29) pour le cancer du colon. On remarque aussi des effets apoptotiques observés chez les lignées (CaSki), (HepG2) et (HCT116) (116). D'autres études ont montré que le Ganopoly pourrait améliorer les réponses immunitaires chez les patients atteints de cancer à un stade avancé, ce qui pourrait être une approche pour surmonter les effets immunosuppresseurs de la chimiothérapie/radiothérapie. (82) (116)

Certaines études suggèrent également que l'activité anti-tumorale des polysaccharides issus de sporophore frais de *G. lucidum* (PS-G), est due à la stimulation de la production d'IL-1 β , de TNF- α et d'IL-6 à partir des monocytes ou des macrophages humains et d'IFN- γ à partir de lymphocytes T. Ces études concernent la leucémie promyélocytaire humaine (HL-60) et la lignée des cellules de lymphome humain (U937). (81)

Il existe un polysaccharide identifié dans l'extrait GL-B du *G. lucidum* testé à la fois *in vitro* (HL-60, et cellules sarcome-180) et *in vivo* (les cellules sarcome-180 injectées en sous-cutané dans la fosse axillaire de la patte antérieure droite de souris BALB / c), dont l'activité antitumorale est également liée au TNF- α et à l'IFN- γ . (134)

La co-administration des polysaccharides issus du *G. lucidum* et du cyclophosphamide potentialise l'activité antitumorale de ce médicament (utilisé pour traiter le cancer et les maladies immunitaires) chez la souris. Ces résultats indiquent qu'il y a une synergie d'action. (135)

Les extraits polysaccharidiques du mycélium de *G. lucidum* ont aussi des effets antitumoraux contre le fibrosarcome chez des souris et inhibent la métastase de tumeurs du poumon. Différentes études ont montré que les polysaccharides bioactifs et les extraits peuvent stimuler des cellules mononucléées du sang pour augmenter la production des cytokines, du facteur de nécrose tumorale, de l'interféron et des interleukines. Cela induit l'apoptose et, de manière significative, augmente la durée de vie des souris ayant des tumeurs implantés. (136) (137) (138)

3.2.2.1.4) La relation entre la structure moléculaire et la bioactivité

Les polysaccharides sont l'un des groupes de composés biologiquement actifs trouvés dans les champignons, notamment dans le genre *Ganoderma*, qui ont des propriétés antitumorales (96) (117) (75). Ainsi, Le *Ganoderma sp.* a été considéré comme une mycothérapie bioactive (117) et son activité anti-tumorale a été explorée (81) (139).

L'étude et la description des caractéristiques chimiques des polysaccharides du *Ganoderma sp.* sont très importantes car elles nous permettent de comprendre les relations entre la structure et la bioactivité. Plusieurs polysaccharides différents du genre *Ganoderma* ont été isolés et caractérisés en particulier dans les trois dernières décennies.

Le premier rapport sur la structure moléculaire des polysaccharides de ganoderme remonte à 1981, lorsque Miyazaki et Nishijima caractérisent une ramification hydrosoluble arabinoxyloglucane du *G. lucidum*, qui contient du β (1-4)-, β (1-6)- et β (1-3)-D-

glucopyranosyle dans le squelette et les chaînes latérales. Ces auteurs ont conclu que la structure essentielle responsable de l'activité anti-tumorale des polysaccharides de ganoderme pourrait être un noyau glucane ramifié impliquant les liaisons β (1-3), β (1-4) et β (1-6).

Plus récemment, Bao *et al.* (118) ont isolé trois polysaccharides, deux hétéroglucanes (PL-1 et I-4) et un glucane (PL-3) à partir des sporophores du *Ganoderma lucidum*. Cette étude montre que le PL-1 a un squelette constitué de résidus reliés au α -D-glucopyranosyle en 1,4 et au β -D-galactopyranosyle en 1,6 avec les ramifications reliées au 6^{ème} glucose ou au 2^{ème} du galactose. À l'extrémité de ce squelette, on trouve un glucose relié avec quelques résidus en 1,6 et un rhamnose. Le PL-3 est un glucane hautement ramifié composé de résidus reliés au β -D-glucopyranosyle en 1,3, substitués en 6 par des résidus reliés au glucosyle en 1,6. Le PL-4 est composé de résidus reliés au β -D-glucopyranosyle en 1,3 ou 1,4 ou 1,6 et de résidus reliés au β -D-mannopyranosyl en 1,6.

Par ailleurs, Wang *et al.* (140) ont isolé cinq hétéropolysaccharides solubles dans l'eau à partir de la culture des spores du *G. lucidum*, désignés comme GL-I à GL-V. Ces composés sont principalement composés de glucose, de galactose, de mannose et d'arabinose. Le GL-I est le composé le plus ramifié (Le degré de ramification est de 27,0%), tandis que GL-V est principalement un glucane linéaire.

L'intensité de l'activité biologique anti-tumorale des polysaccharides semble être fortement reliée à leur composition et leur configuration chimique, ainsi que leurs propriétés physiques. On le remarque très souvent chez certains homopolymères ou hétéropolymères très complexes.(141) Comme indiqué initialement par Miyazaki et Nishijima (124), les études plus récentes continuent à souligner l'importance des caractéristiques structurales telles que les (1-3)- β -liaisons dans la chaîne principale du glucane et les ramifications β (1-6) en tant que facteurs essentiels pour l'activité antitumorale des polysaccharides (96). Les β -glucanes contenant principalement les liaisons (1-6) présentent moins d'activité, peut-être en raison de leur flexibilité qui entraîne trop de conformations possibles (142) (143). Cependant, les polysaccharides antitumoraux peuvent avoir d'autres structures chimiques, comme les hétéro- β -glucanes (80), les hétéroglycane (144), les β -glucane-protéines (145), les α -manno- β -glucanes (80), les α -glucane-protéine (80) et les complexes hétéroglucane-protéiques (146) (147). Certaines études montrent que l'activité antitumorale des polysaccharides des champignons contenant du glucose et du mannose peut être liée leur activité

immunomodulatrice, puisqu'il existe un récepteur de polysaccharide qui possède une spécificité élevée pour le glucose et le mannose, chez les macrophages humains (148). La conformation en triple hélice du (1-3)- β -glucane est considérée comme un élément structurel important pour son activité immuno-stimulante, mais la façon dont cette conformation affecte précisément son activité antitumorale reste encore incertaine (143).

On trouve aussi que l'activité antitumorale est proportionnelle au poids moléculaire (96) (147) et inversement proportionnelle à la ramification et l'hydrosolubilité (142). La présence des liaisons glycosidiques est nécessaire pour avoir cette activité.

L'activité anti-tumorale est la bioactivité la plus explorée et étudiée des polysaccharides du *Ganoderma sp.*. Certaines structures chimiques sont complètement caractérisées, et même certains mécanismes d'action sont proposés par certains auteurs (126) (127). D'après l'analyse des données disponibles, on peut mettre en évidence la structure essentielle responsable de l'activité anti-tumorales des polysaccharides, qui est un noyau glucane ramifié possédant les liaisons (1-3)- β -, (1-4)- β - et (1-6)- β - (124). Les examens cliniques chez l'homme sont nécessaires pour mieux comprendre la bioactivité de ces molécules intéressantes et extrêmement puissantes et pour pouvoir les utiliser dans le développement de nouveaux médicaments ou compléments alimentaires.

3.2.2.1.5) La relation entre l'activité antioxydante et l'activité antitumorale

L'activité antitumorale du *G. lucidum*, semble être aussi fortement liée à ses propriétés antioxydantes; les polysaccharides hydrosolubles extraits à partir du *G. lucidum* sont également efficaces dans la prévention des lésions des brins d'ADN (117).

Une fraction d'amino-polysaccharide du *G. lucidum* (G009) est capable d'entraîner une protection contre les ROS, impliqués dans la pathophysiologie du cancer (149). Le G009 inhibe la peroxydation lipidique induite par le fer et inactive les radicaux hydroxyles et les anions superoxydes. De plus, le G009 réduit également des dommages oxydatifs de l'ADN, ce qui suggère que cette molécule possède un potentiel chimiopréventif. (150)

Deux cérébrosides (glycosphingolipides contenant du D-glucose, de la sphingosine et du 2-hydroxypalmytoyl ou 2-hydroxystearoyl), sont isolés à partir des sporophores du Reishi (114). Ces deux molécules inhibent l'activité de l'ADN polymérase, ce qui suggère leur utilisation éventuelle pour traiter le cancer par l'inhibition de la réplication de l'ADN. (151)

Avec toutes les études menées jusqu'à présent, les polysaccharides sont supposés avoir une capacité à renforcer la défense de l'hôte par deux capacités : anti-oxydante et anti-tumorale. (80) (106) Le travail effectué, en particulier sur le ganoderme luisant, indique que les fractions de polysaccharides ne sont pas aussi efficaces que leur équivalent de dose dans l'extrait brut, ce qui suggère que l'activité biologique de ce champignon médicinal peut être due aux effets synergiques de plusieurs composés, tels les triterpènes. (152) Cette idée est soutenue par certaines études, telles que l'étude dans laquelle un mélange de polysaccharides et d'aglycones d'isoflavone produits à partir de la culture du mycélium du *G. lucidum* inhibe l'angiogénèse chez des souris BALB / c recevant des chambres implantées contenant une suspension de cellules colon-26. (153)

3.2.3) L'activité chimio et radioprotectrice

L'effet chimio et radioprotecteur du Lingzhi sont liés aux effets immunomodulateurs. Les polysaccharides du champignon rendent normale la production du TNF- α qui est inhibée par la cyclophosphamide, chez des souris. L'extrait du *G. lucidum* et la krestine (une β -glucane liée à une protéine, isolée à partir du *Trametes versicolor*) sont efficaces dans la protection des cellules immunocompétentes, cette efficacité a été mise en évidence par la [3 H] thymidine implantée dans les cellules spléniques des souris, stimulées par les facteurs mitogènes tels que la phytohémagglutinine (PHA) et la concanavaline A. L'extrait (400 mg/ jour/kg de poids corporel) est plus efficace que la krestine (500 mg/jour/kg de poids corporel) pour réparer les dommages des cellules T dans la rate des souris irradiées par les rayons γ . En effet, les souris traitées par l'extrait du *G. lucidum* ont un poids de thymus plus élevé et un nombre de cellules CD4 et CD8 plus important que celles traitées par la krestine. (84)

Chez la souris dépendante à la morphine, un glycopeptide du *G. lucidum* pourrait améliorer les signes d'immunodéficience liés aux traitements morphiniques à des doses normales ou élevées. Sous l'effet de ce glycopeptide, l'expression de l'ARNm de *c-myc* et *c-*

myc dans les splénocytes de ces souris augmente significativement. Le *G. lucidum* pourrait être utilisé dans le contrôle de l'immunodéficience induite par les opiacés. (154)

3.2.4) L'activité inhibitrice enzymatique

Les triterpènes du *G. lucidum* possèdent différents effets inhibiteurs enzymatiques. Les inhibiteurs de la farnésylprotéine transférase (FTP) inhibent la transformation des cellules Ras-dépendantes et représentent donc un potentiel thérapeutique dans le traitement des cancers humains. Les acides ganodériques A et C ont été identifiés comme étant des inhibiteurs de la FTP (155). Le peroxyde d'ergostérol, et le 5,8-epidioxy-5 α ,8 β -ergosta-6,22E-dien-3 β -ol, du *G. lucidum*, améliorent l'effet inhibiteur de l'acide linoléique sur l'ADN polymérase- β . Cette amélioration ne fonctionne pas pour l'ADN polymérase- α (114). Les inhibiteurs de la phospholipase A₂ (PLA₂) peuvent être utilisés comme les agents anti-inflammatoires pour traiter le rhumatisme articulaire aigu, l'arthrite, l'asthme et le psoriasis. L'acide ganodérique T a été identifié comme étant un inhibiteur de la PLA₂ sécrétée à partir du pancréas du porc, du liquide synovial humain et du venin d'abeille (84).

3.2.5) L'activité immunomodulatrice

3.2.5.1) L'activité mitogène

Des extraits de ganoderme luisant sont mitogènes au niveau des splénocytes des souris et des cellules mononucléaires humaines du sang périphérique (PBMC) en présence de divers agents immunostimulants ou immunosuppresseurs (par exemple de la PHA et de 12-O-tétradécanoylphorbol 13-acétate). Le traitement des PBMC avec de la cyclosporine A (CsA) entraîne un blocage de la prolifération cellulaire. L'extrait méthanolique du *G. lucidum* annule l'inhibition, induite par la CsA, de la prolifération cellulaire, ce qui pourrait être dû à l'inhibition de la voie de signalisation de la protéine kinase C et à l'accélération de celle de la CsA. (156)

3.2.5.2) L'activité sur les cellules effectrices

3.2.5.2.1) Les splénocytes

Les études *in vitro* et *in vivo*, chez la souris, ont indiqué que les extraits hydrophiles du *G. lucidum* stimulent la production d'IL-2 en présence de l'hydrocortisone. (1)

3.2.5.2.2) Les cellules T

Des extraits du *G. lucidum* sont des activateurs puissants des lymphocytes T, ce qui induit la production d'un certain nombre de cytokines, en particulier l'IL-2. Dans les PBMC (essentiellement les cellules T) *in vitro*, l'extrait hydrophile du *G. lucidum* induit l'expression des cytokines comme l'IL-10, le TNF- α , l'IL-1 β , l'IL-6 et l'IL-2 (157). L'extrait brut de polysaccharides isolés à partir des spores fraîches induit la libération d'IFN- γ par les lymphocytes T humains. La fraction polysaccharidique GL-B stimule la production d'IL-2 d'une manière dose-dépendante et améliore nettement la cytotoxicité des lymphocytes T cytotoxiques. On observe une augmentation à 100% avec une concentration de 200 $\mu\text{g/ml}$. (81)

La LZ-8 est également un activateur puissant de cellules T par régulation de l'expression des cytokines. La stimulation des lymphocytes du sang périphérique humain par la LZ-8 a entraîné la production d'IL-2 et l'expression de son récepteur. En plus de la prolifération des lymphocytes T, la LZ-8 stimule la formation d'agrégats cellulaires. Cette formation est corrélée avec une spectaculaire augmentation de l'expression des ICAM-1 et une augmentation de la production de l'IFN- γ , du TNF- α et de l'IL-1 β , les molécules associées à la régulation de l'expression des ICAM-1. La formation d'agrégats cellulaires et les effets prolifératifs de la LZ-8 sont bloqués par l'addition d'un anticorps monoclonal CD18 ou CD11a. (157)

3.2.5.2.3) Les cellules NK

L'extrait hydrophile polysaccharidique du *G. lucidum* améliore la cytotoxicité des cellules NK (les macrophages, les mastocytes) chez les souris porteuses de tumeurs. (84)

3.2.5.3) L'activité sur le système du complément

Un extrait alcalin isolé à partir de mycélium cultivé du *G. lucidum* active la voie classique et alternative du système du complément. L'activation du complément C3 est observée par l'immunoélectrophorèse croisée chez la souris. Cet extrait active également le système réticulo-endothélial. Il est composée de 10 % de glucides et 49 % de protéines. Une étude clinique récente, chez les personnes âgées souffrant d'insomnie et des palpitations, montre que la prise d'extraits de *G. lucidum* pendant 4-6 semaines augmente leurs niveaux de C3 sérique. (1) (65)

3.2.6) L'activité antihistaminique

Les sporophores du Reishi ont été traditionnellement utilisés comme des agents anti-inflammatoires pour traiter l'asthme, la dermatite de contact ou une allergie. Au cours d'un test de dépistage de l'inhibition de la libération d'histamine à partir des mastocytes du rat, induite par la concanavaline A, on a découvert pour la première fois les acides ganodérique C et D. Une autre étude a montré la présence, dans le liquide de culture, de substances telles que l'acide oléique et le cyclo-octasulfure, qui eux aussi, étaient capables d'inhiber le relargage d'histamine de mastocytes stimulés. Le mécanisme d'action pourrait être une stabilisation de la membrane des mastocytes. (95) (94)

3.2.7) L'activité hépatoprotectrice

Le Ganoderme luisant a été largement utilisé pour traiter différents types d'hépatites chroniques. Les données provenant des études *in vitro* et sur des animaux indiquent que les extraits de ce champignon (principalement ceux contenant des polysaccharides ou triterpénoïdes) présentent des activités protectrices contre les lésions du foie induites par des produits chimiques toxiques (par exemple, CCl₄) et le mélange « *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) + lipopolysaccharide (LPS) ». Le Reishi a également montré une activité antivirale de l'hépatite B (HBV) dans une étude réalisée sur des canetons. Récemment, une étude clinique randomisée contrôlée en double aveugle a montré que le traitement avec des polysaccharides du *G. lucidum*, pendant 12 semaines, a réduit le taux de l'antigène d'hépatite Be (HBeAg) et

celui de l'ADN du HBV, chez 25% (13/52) des patients atteints d'une infection d'HBV. Les mécanismes hépatoprotecteurs du *G. lucidum* restent largement indéfinis. Cependant, l'accumulation de preuves suggère plusieurs mécanismes possibles comme : la présence d'une activité antioxydante et antiradicalaire, la modulation des enzymes hépatique de la phase I et II, l'inhibition de la β -glucuronidase, la présence d'une activité antifibrotique et une activité antivirale, la modulation de la production du NO, le maintien homéostatique du calcium hépatocellulaire ou encore, la présence des effets immunomodulateurs. Le champignon pourrait devenir un traitement prometteur des diverses hépatites chroniques. D'autres études sont nécessaires pour explorer la cinétique et les mécanismes d'action des constituants possédant des activités hépatoprotectrices. (158) (84)

Certains triterpénoïdes, les acides ganodériques R et S du ganoderme luisant se sont montré fortement anti-hépatotoxiques contre une cytotoxicité galactosamine-induite sur une culture d'hépatocytes de rats. De même, l'administration d'extraits du ganoderme luisant et du glutathion (inhibiteur de radicaux libres) a été étudiée, pour l'effet de limitation des dommages hépatiques induits par CCl₄ chez les rats. Les indicateurs utilisés étaient : le niveau sanguin des transaminases, les valeurs de peroxydation lipidique, les observations histologiques. Il a été constaté qu'il y avait une synergie de l'hépatoprotection lorsque les deux étaient administrés simultanément, en comparaison avec l'administration d'un seul à la fois. Depuis ces découvertes, des préparations contenant ces extraits actifs, ont été brevetées et proposées en complément alimentaires ou boissons, à des personnes au foie défaillant. Des résultats intéressants ont été obtenus. (159) (160)

3.2.8) L'activité antidiabétique

Il a été prouvé expérimentalement que le ganoderme luisant était capable de modifier la glycémie. Des extraits aqueux ont été injectés dans le péritoine de souris normoglycémiques ou en hyperglycémie provoquée. Une baisse significative du taux de glucose a été observée chez les deux types de souris. Les principes actifs ont été identifiés : ce sont des hétéroglycanes, les ganodérans A, B et C. Le Ganoderan A est constitué de glucose, rhamnose, galactose et d'une faible fraction peptidique. Le Ganoderan B est constitué de glucose, rhamnose, galactose, acides glucuronique et galacturonique et d'une fraction peptidique. Le Ganoderan C possède, lui aussi, une fraction peptidique. Ces trois principes

actifs sont constitués essentiellement d'unités D-glucose reliées entre elles par des liaisons β (1-6), ce qui paraît être un caractère unique par rapport aux autres glucanes de la drogue brute. Des liaisons β (1-3) existent aussi. Il semble que le ganoderan B soit quantitativement, le principal glycane hypoglycémiant dans la drogue, bien que le ganoderan A ait montré une plus forte activité hypoglycémiante intrinsèque. On peut noter également que certains glycanes antitumoraux ont montré une capacité à abaisser la glycémie, bien que cette action soit moins forte que celle des ganoderans. L'action hypoglycémiante des ganoderans s'exerce vraisemblablement par deux voies. D'une part, ils augmentent le taux d'insuline plasmatique. D'autre part, ils accélèrent le métabolisme du glucose au niveau du foie, où il a été noté une potentialisation de l'activité des enzymes participant au métabolisme des glucides et au niveau des tissus périphériques. (160)

3.2.9) L'activité cardioprotectrice

3.2.9.1) L'activité sur la fonction cardiaque

Des études *in vitro* (culture de cellules myocardiques, coeur isolé) et *in vivo* sur des chats, des chiens, des lapins et des souris ont démontré une action bénéfique indéniable d'extraits de ganoderme luisant sur la fonction cardiaque. (160)

Ce sont les extraits alcooliques qui se sont révélés les plus actifs. De fractions méthanoliques, Huang *et al.* (161) ont extrait des triterpénoïdes actifs : l'acide ganoderique S, le ganodermanontriol et le portenstérol. Ils ont montré un effet cardiotonique (ralentissement du rythme cardiaque, renforcement de l'amplitude des battements).

3.2.9.2) L'activité sur le métabolisme lipidique

On a observé une réduction de 18.6% du taux de cholestérol total plasmatique chez les rats hypertendus consommant la poudre de Reishi pendant 4 semaines (5% de leur nourriture). Le taux de triglycérides hépatiques et de cholestérol hépatique ont également été réduits d'environ 46% et 56%, respectivement. (162)

En utilisant un homogénat de foie de rat, Komoda *et al.* (163) ont testé l'acide ganoderique B et des dérivés des acides B et C pour leur effet inhibiteur de la synthèse du cholestérol, à partir du 24,25-dihydrolanostérol. Un dérivé (VI) sans groupement fonctionnel sur la chaîne latérale mais ayant les deux groupements 7-oxo et 15 hydroxy sur le même squelette, a montré un fort pouvoir d'inhibition.

Li *et al.* ont étudié le potentiel anti-athérosclérotique d'extraits alcooliques et aqueux d'une vingtaine de champignons comestibles sur des cultures de cellules humaines. Le ganoderme a montré à la fois, une action antiathérogène (prophylaxie) et une action antiathérosclérotique, indiquant qu'il pouvait être utilisé aussi bien dans la prévention que dans le traitement de l'athérosclérose. (164)

3.2.9.3) *L'effet sur la tension*

L'action antihypertensive du ganoderme luisant, utilisé en médecine populaire chinoise, a été confirmée par une étude clinique menée en 1985 par Kanmaysuse *et al.* (165). Sur une période de six mois, ils ont évalué l'effet d'un extrait mycélien administré oralement sous forme de lyophilisat (240 mg/ jour) à deux groupes de patients : le premier était constitué de personnes hypertendues, le deuxième était constitué de patients normotendus. Les résultats ont montré une réduction significative de la pression sanguine uniquement dans le groupe des patients hypertendus indiquant ainsi que le ganoderme luisant présente bien un intérêt thérapeutique pour traiter l'hypertension.

Au cours de leurs recherches sur les substances antihypertensives, Morigiwa *et al.* (166) ont montré qu'un extrait méthanolique du ganoderme luisant présentait une activité inhibitrice de l'enzyme de conversion préparée à partir de rein de porc. De cet extrait, ils ont isolé et caractérisé 8 triterpènes actifs parmi lesquels l'acide ganoderique F qui avait la plus forte action inhibitrice.

Une autre voie d'activité est proposée par Lee *et al.* (167). Ils ont évalué l'effet d'un extrait de mycélium du ganoderme luisant (MEG) sur le système cardiovasculaire de lapins anesthésiés et de rats conscients. Le MEG, administré en intraveineuse, induisait une baisse des pressions systolique et diastolique de façon dose dépendante sans qu'il y ait augmentation

reflexe du rythme cardiaque. De plus, ils ont observé une inhibition de l'activité du nerf sympathique rénal. Des investigations plus précises leur ont permis de conclure que l'action hypotensive du MEG était due à une activité sympatholytique au niveau central. La ou les entités chimiques responsables de cette action centrale n'ont pas été identifiées.

3.2.10) L'activité antimicrobienne

Les champignons sont bien connus pour la production des composés antibiotiques importants, tels que la pénicilline. Cependant, la présence des composés antibiotiques dans différents classes de champignons n'est toujours pas bien documentée (168). Certains champignons ont une faible activité antifongique (80) et par conséquent, on étudie rarement leur bioactivité antifongique. Les espèces du genre *Ganoderma* ont été largement testées pour leurs propriétés antitumorales ou antivirales, mais ont été beaucoup moins étudiées en tant que source de nouveaux agents anti-bactériens. Une revue de Gao *et al.* (158) sur des propriétés antibactériennes et antivirales des espèces du genre *Ganoderma* a soutenu cette observation, car il y avait quelques citations sur la recherche dans ce domaine. Il est intéressant de noter que la majorité des études a été effectuée sur des sporophores ou des extraits liquides de cultures du mycélium.

La médecine occidentale et la médecine orientale ont adopté différents systèmes de réglementation pour les préparations à base de plantes et de champignons (169). La médecine occidentale a peu utilisé des champignons médicinaux en raison de leur structure complexe et de leur manque de pureté pharmacologiquement acceptable. (95) Dans la recherche de composés microbiologiquement actifs des espèces du genre *Ganoderma*, la plupart des études ont été effectuées sur des extraits à partir des sporophores et du mycélium, et il existe peu d'études sur l'activité antimicrobienne des fractions isolées ou des polysaccharides purs. Il semble qu'il y ait un certain nombre de composés biologiquement actifs qui se trouvent dans le mycélium et les sporophores, mais l'évaluation de l'activité antimicrobienne de polysaccharides caractérisés chimiquement est très limitée. On pourrait seulement noter que le (1-3)- β -D glucane avec les ramifications (1-6)- β -D pourrait agir comme un agent antimicrobien *in vivo*.

L'activité antibactérienne des polysaccharides issus des fructifications du *G. lucidum* a été signalée. (83) Trente six échantillons ont été analysés. Quatre souches de *G. lucidum* (GL01, GL02, GL03 et GL04) ont été cultivées avec les substrats de croissance de trois types de sciure de bois différents: Bouleau (Bo), Erable (Kl) ou Aulne (Ol), modifiés avec du son de blé en trois concentrations différentes : 10, 20 et 30 % (p/p). Même si la plus riche en polysaccharides était la souche GL01, les rendements les plus élevés en polysaccharides ont été observés dans l'échantillon GL04 Kl3 (112,82 mg/g de poids sec). L'activité antibactérienne des polysaccharides a été déterminée *in vitro* en utilisant la méthode de microdilution. Un panel de huit souches bactériennes de référence a été utilisé et tous les polysaccharides testés présentaient une activité antibactérienne modérée. La souche *Micrococcus luteus* American Type Culture Collection (ATCC) a été le plus sensible avec la concentration minimale inhibitrice (CMI) de 0,63 à 1,25 mg/ml. De plus, les polysaccharides analysés présentaient des effets inhibiteurs de toutes les souches bactériennes testées, avec des CMI allant de 0,62 à 5,0 mg/ml. Les concentrations bactéricides minimales (CBM) des échantillons étaient comparables (2,5 ou 5,0 mg/ml). Il existe de légères différences qui ont été observées entre les CMI et CBM des polysaccharides des échantillons obtenus à partir des spores du *G. lucidum* et celles obtenues à partir de la culture utilisant des substrats de la sciure. Le faible ratio CMB / CMI suggère que les polysaccharides agissent comme les agents bactéricides. Le screening de l'activité antibactérienne a indiqué qu'il n'y avait pas de différences significatives de l'activité antimicrobienne entre les polysaccharides obtenus à partir des sporophores des quatre souches de *G. lucidum* et ceux obtenus à partir de la culture avec différents substrats de la sciure de bois. Les polysaccharides testés montraient l'effet inhibiteur le plus fort sur *M. luteus* (CMI est égale à 0,62 ou 1,25 mg/mL).

Dans une autre étude, les polysaccharides du *G. lucidum* ont été extraits avec de l'eau bouillante et leur activité antimicrobienne a été testée sur trois agents pathogènes des plantes (*Erwinia carotovora*, *Penicillium digitatum*, *Botrytis cinerea*) et cinq souches de micro-organismes dangereux (*Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Aspergillus niger* et *Rhizopus nigricans*) par la méthode de diffusion en gélose. Les résultats ont montré que le liquide polysaccharidique a eu un effet inhibiteur puissant sur *E. carotovora*, un faible effet inhibiteur sur *P. Digitatum* et un effet presque non-inhibiteur sur *B. cinerea*. En ce qui concerne des souches de micro-organismes nuisibles, le liquide avait un fort effet inhibiteur sur *B. subtilis* et *B. cereus*, un faible effet inhibiteur sur *E. coli* et *A. niger*, et un effet non inhibiteur sur *R. nigricans* (170).

Dans l'étude de l'activité antibactérienne des exopolysaccharides (EPS) obtenus à partir de différents champignons, les EPS du *G. lucidum* ont montré la plus forte activité sur la croissance de *B. cereus* parmi d'autres espèces bactériennes ($23 \pm 0,61\text{mm}$ et $18 \text{ mm} \pm 0,38$, respectivement). (171)

Les polysaccharides du *Ganoderma sp.* n'ont pas été bien étudiés en ce qui concerne des propriétés antimicrobiennes. Néanmoins, les études disponibles ont signalé leur activité sur plusieurs bactéries pathogènes. Plusieurs auteurs ont signalé l'activité antimicrobienne de différents extraits du *G. lucidum* mais pas de polysaccharides isolés. (172) (173) Heleno *et al.* (174) ont remarqué de fortes propriétés antibactériennes, antifongiques des extraits du *G. lucidum*, supérieures à celle de l'ampicilline et de la streptomycine dans certains cas. Ainsi, les polysaccharides isolés à partir de cette espèce, devraient également être analysés car ils pourraient être la cause des propriétés antimicrobiennes du *G. lucidum*.

3.2.11) Les effets indésirables

À des doses orales de 1,5 à 9 g/ jour, certains patients ont connu les symptômes temporaires suivants : somnolence, soif, éruptions cutanées, ballonnements, mictions fréquentes, transpiration anormale et selles molles. (175)

L'inhibition de l'agrégation plaquettaire par le *G. lucidum* (1) pourrait être intensifiée par la prise de certains médicaments comme l'aspirine ou la warfarine.

Lors de l'étude clinique menée par Kanmastuse (165) sur l'effet antihypertenseur du ganoderme luisant, les patients ont absorbé quotidiennement 240 mg d'extrait lyophilisé pendant plus de 6 mois. Concernant le bilan biochimique et hématologique qui a été suivi tout au long de l'étude, aucune modification significative n'a été observée.

Ces résultats montrent que, en plus de posséder un potentiel médicinal étendu, le ganoderme luisant est particulièrement bien toléré par l'organisme et n'induit pas d'effets indésirables graves. Il convient cependant de tenir compte d'éventuelles interactions médicamenteuses sur la coagulation.

4) Quelques exemples de compléments alimentaires à base de *Ganoderma lucidum*

Le ganoderme luisant est commercialisé dans de nombreux compléments alimentaires. Avant d'en présenter quelques exemples, quelques notions de législation européenne portant sur la définition, la composition et l'étiquetage des compléments alimentaires seront exposées.

4.1) La définition des compléments alimentaires selon la Directive Européenne 2002/46/CE

La directive 2002/46/CE établit dans son Article 2 que les « nutriments » sont soit des vitamines, soit des minéraux. De plus, il est spécifié que les compléments alimentaires sont des « denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité ». Ainsi, l'usage des compléments alimentaires, aux yeux de la loi européenne, ne peut se faire qu'en respectant une alimentation équilibrée. (176)

4.2) La composition des compléments alimentaires selon la Directive Européenne 2002/46/CE

Enfin dans son Article 5, la directive 2002/46/CE précise que les quantités maximales de vitamines et minéraux sont fixées par le fabricant selon les portions quotidiennes recommandées après une évaluation des risques grâce aux « données scientifiques généralement admises, compte tenu, le cas échéant, de la différence des niveaux de sensibilité

de différents groupes de consommateurs » et une prise en compte des apports de référence en vitamines et minéraux.

4.3) l'étiquetage et la publicité des compléments alimentaires selon la Directive Européenne 2002/46/CE

Pour vendre un complément alimentaire, dont le statut est reconnu par la directive 2002/46/CE, l'Article 6 établit que la mention « complément alimentaire » est obligatoire ainsi que les mentions suivantes :

- a) « le nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances » ;
- b) « la portion journalière de produit dont la consommation est recommandée » ;
- c) « un avertissement contre le dépassement de la dose journalière indiquée » ;
- d) « une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié » ;
- e) « un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des jeunes enfants » .

Toujours dans l'Article 6 de la directive 2002/46/CE, il est expressément spécifié qu'il ne peut être étiqueté ou fait mention dans une publicité du fait qu'un complément alimentaire prévient, traite ou guérit une maladie. (176)

4.4) « REISHI SHIITAKE MAITAKE » de SOLGAR™

Ce premier complément alimentaire, présenté parmi les dizaines existant sur le marché, est constitué d'un mélange de trois champignons incontournables de la médecine asiatique sous forme de mycélium et/ou d'extrait standardisé (ou non).



Figure 25 : REISHI SHITAKE MAITAKE de SOLGAR™ (177)

4.4.1) La composition

Le laboratoire affiche la composition suivante par gélule (177):

- 100 mg de mycélium de shiitaké (*Lentinus edodes*)
- 1.5mg d'extrait de shiitaké (20:1)
- 100 mg de mycélium de reishi (*Ganoderma lucidum*)
- 30 mg d'extrait standardisé de reishi rouge (4% de triterpènes, 12,5% polysaccharides)
- 100 mg d'extrait de maïtaké (4:1) (*Grifola frondosa*)

Élaboré avec ces ingrédients : cellulose végétale, stéarate de magnésium végétal.

4.4.2) Les allégations santé interdites

En 2012, les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority et la Commission européenne) se sont prononcées sur certaines allégations santé des compléments alimentaires contenant du shiitaké, du maïtaké ou du reishi. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits ne peuvent pas prétendre :

- contribuer à maintenir les défenses immunitaires naturelles (shiitaké et maïtaké)

- aider à maîtriser la glycémie (taux de sucre dans le sang) (maïtaké)
- stimuler le corps en phase d'épuisement (reishi)

Ces revendications d'effet sont désormais interdites pour les compléments alimentaires contenant du shiitaké, du maïtaké ou du reishi. (178)

4.4.3) *Lentinula edodes* (Berk.) Pegler. (Shiitaké ou Lentin comestible ou Lentin du chêne)

C'est un champignon de la famille *Omphalotaceae*.

4.4.3.1) *Les caractéristiques macroscopiques :*

Le chapeau mesure de 5 à 20 cm de diamètre. Il est fragile, convexe puis s'étale ensuite. La cuticule est sèche, brun-fauve couverte d'écailles concentriques blanches plus amples et nombreuses vers la marge qui reste longtemps enroulée, régulière et concolore. Les lames sont moyennement larges, serrées, blanches, blanchâtres puis foncées, se tachant de brun au contact. Le pied est fibrilleux-laineux, pelucheux, coriace, en général, central mais souvent courbé, cylindrique et plus étroit à la base, plus pâle que le chapeau. Son odeur a une saveur fongique, épicée et agréable. (10)



Figure 24 : *Lentinus edodes* (179)

4.4.3.2) *La composition de l'extrait*

On utilise souvent l'extrait du mycélium du champignon. Cet extrait est composé principalement d'acide vanilique, syringique, p-coumarinique et férulique, ainsi que de flavonoïdes et de tanins. L'extrait contient du lentinane présent dans le champignon à un taux moyen de 0.02%. (180)

4.4.3.3) *Les effets bénéfiques majeurs*

Ce champignon possède, entre autres, une action hypocholestérolémiant et contribue à maintenir les défenses immunitaires naturelles. (181)

4.4.4) *Grifola frondosa* (Dicks.) Gray. (Maïtaké ou Poule des bois)

C'est un champignon de la famille *Meripilaceae*.

4.4.4.1) *Les caractéristiques macroscopiques*

Le chapeau mesure de 4 à 15 cm de diamètre. Il est en forme d'entonnoir plus ou moins décentré, concave à marge d'abord enroulée puis s'aplatissant plus ou moins en spatule, devenant ondulée et se déchirant souvent en vieillissant, de couleur brune. Les lames sont fortement décurrentes, fines et assez larges, espacées, de même couleur ou légèrement plus claires que le chapeau. L'anneau est absent. Le pied est centré ou relativement excentré selon l'endroit où il est fixé, à larges stries dans le prolongement des lames, le plus souvent soudé par la base aux pieds voisins, formant ainsi des touffes pouvant réunir 2 à 3 voire jusqu'à une douzaine d'individus. Son odeur est sucrée à farineuse, voire légèrement spermatique, et dégageant un parfum nettement plus prononcé à la cuisson.



Figure 25 : *Grifola frondosa* (182)

4.4.4.2) *La composition de l'extrait*

L'extrait du champignon contient, entre autres, deux polysaccharides responsables de son activité : Le fragment D du Maitaké est un β -(1-3),(1-6)-glucane isolé du corps du champignon. Cette molécule de 1.10^6 dalton est extractible par l'eau chaude. Le fraction Z est un hétéropolysaccharide isolé du mycélium. (183) (184)

4.4.4.3) *Les effet bénéfiques majeurs*

Parmi les nombreuses propriétés reconnues, ce champignon aide à réguler la glycémie et contribue également au maintien des défenses immunitaires naturelles. (185)

4.5) « Défenses naturelles » de FLORALPINA™

Ce deuxième complément alimentaire est constitué d'un mélange de plantes et des mêmes champignons que précédemment ainsi qu'un extrait d'acérola standardisé en vitamine C.



Figure 26 : Défenses naturelles de FLORALPINA™ (186)

4.5.1) La composition

Le laboratoire affiche la composition suivante pour deux gélules en gélatine (186) :

- 300 g de poudre d'*Echinacea sp.*
- 100 g de poudre de thym (*Thymus vulgaris*)
- 100 g d'extrait d'acérola (*Malpighia emarginata*) (dont vit C 25mg soit 31.25% des AJR)
- 80 g de poudre de maïtaké (*Grifola frondosa*)
- 80 g de poudre de shitaké (*Lentinus edodes*)
- 80 g de poudre de reishi (*Ganoderma lucidum*)

L'ajout du thym, de l'échinacée et de l'acérola permet d'améliorer l'effet antiseptique, antibiotique et immunostimulant du mélange.

4.5.2) *Thymus vulgaris* L. (Thym commun, Thym cultivé ou Farigoule)

C'est une plante de la famille *Lamiaceae*

4.5.2.1) *Les caractéristiques morphologiques*

Le thym est un sous-arbrisseau vivace, touffu et très aromatique. Il mesure 7 à 30 cm de hauteur et présente un aspect grisâtre ou vert-grisâtre. Les tiges sont ligneuses et tortueuses. Les rameaux blanchâtres portent les feuilles très petites, opposées, lancéolées ou linéaires, blanchâtres à leur face inférieure, au pétiole extrêmement court et enroulé sur les bords vers la face ventrale. Les fleurs roses ou presque blanches, font de 4 à 6 mm de longueur et possèdent un calice velu et une corolle bilabée. (187) (188)



Figure 27 : *Thymus vulgaris* (189)

4.5.2.2) *La composition chimique et les effets thérapeutiques majeurs*

De manière générale, le thym est un antiseptique puissant, un stimulant immunitaire et circulatoire, un expectorant et un digestif. Son huile essentielle contient principalement du thymol et du carvacrol. Il est peu probable que les constituants de l'huile essentielle soient les seuls responsables des effets bénéfiques de la plante. En effet, les activités antispasmodiques et antitussives sont attribuées à la présence de flavonoïdes. (187) (188)

4.5.3) *Echinacea purpurea* (L.) Moench. (Echinacée Pourpre)

C'est une plante de la famille *Asteraceae*.

4.5.3.1) *Les caractéristiques morphologiques*

L'*Echinacea purpurea* est une plante herbacée vivace hermaphrodite qui possède, à maturité, une hauteur d'environ 120 cm. Les feuilles sont lancéolées et plus ou moins découpées. Les capitules de grande taille contiennent des petites fleurs tubulées pourpres réunies en boule et des fleurs ligulées tombantes généralement roses. Les fruits sont les akènes. Selon le climat, la floraison se fait du début de l'été jusqu'à l'automne (août – septembre). La pollinisation est réalisée par les insectes. Son habitat comprend les bois secs clairsemés, les prairies et les landes ainsi que les terres cultivées. (187) (188)



Figure 28 : *Echinacea purpurea* (190)

4.5.3.2) *La composition chimique et les effets thérapeutiques majeurs*

L'échinacée pourpre est souvent utilisée pour réveiller et stimuler le système immunitaire. Elle est surtout efficace pour prévenir diverses infections des voies respiratoires, la grippe ou le rhume. La drogue est constituée par la racine. Elle est riche en alcaloïdes indolizidiniques et en composés phénoliques dérivés de l'acide caféique. (187) (188)

4.5.4) *Malpighia emarginata* Sessé & Moc. ex DC. (Acérola)

C'est une plante de la famille *Malpighiaceae*.

4.5.4.1) *Les caractéristiques morphologiques*

L'acérola est un arbuste à feuillage persistant. Il pousse spontanément dans les régions tropicales d'Amérique du Sud, notamment au Pérou et dans les forêts amazoniennes du Brésil et du Venezuela. Les feuilles sont opposées, ovales ou elliptiques, terminées par une pointe aiguë et munies de glandes sur le pétiole. Les fleurs, de couleur rouge vif, zygomorphes, hermaphrodites, dialypétales, hypogynes, s'ouvrent trois fois par an. Elles sont groupées en inflorescences axillaires. Le fruit de l'acérola est une drupe comestible, de goût acidulé. Les fruits arrivent à maturité peu de temps après la floraison. Sensibles à la chaleur, leur conservation nécessite de grandes précautions. (187) (188)



Figure 29 : *Malpighia emarginata* (191)

4.5.4.2) *La composition chimique et les effets thérapeutiques majeurs*

Les drupes d'acérola sont appréciées pour leur richesse en vitamine C qui est un puissant agent réducteur. Elle protège les cellules contre les radicaux libres, participe à la synthèse du collagène et des protéines constitutives du tissu conjonctif, accélère la mobilité les cellules immunitaires et facilite l'absorption du fer alimentaire en le réduisant à l'état ferreux mieux assimilé par l'organisme. (187) (188) (192)

En plus des deux formules de compléments alimentaires citées, le ganoderme luisant peut être utilisé en synergie avec d'autres plantes, champignons ou substances dits adaptogènes ou immunostimulants (par exemple, *Cordyceps sinensis*, gingembre, café, gelée royale, sélénium ...). De nos jours, les compléments alimentaires à base de Reishi se trouvent facilement : au

supermarché, en ligne, à la foire ... Il faut donc faire attention à la qualité des produits pour éviter la falsification, surtout quand ceux-ci sont importés de l'étranger.

Conclusion

Actuellement, le Ganoderme luisant, autrefois considéré comme extrêmement rare et précieux en médecine traditionnelle asiatique, devient un champignon cultivable à grande échelle. Plusieurs méthodes de culture ont été trouvées mais la culture naturelle sur bûche de bois est la meilleure car elle permet de produire des champignons de bonne qualité bien qu'elle nécessite plus de travail et de ressources. Grâce au développement de nouvelles méthodes phylogénétiques, de nombreuses mauvaises identifications ont été trouvées. A ce jour, le complexe *Ganoderma lucidum* contient 13 espèces différentes qui sont réparties sur tous les continents. (53) (47)

Devenu de plus en plus populaire, son prix diminue mais la notoriété du Lingzhi reste toujours importante dans le monde grâce à ses nombreux effets bénéfiques pour la santé. Plusieurs équipes scientifiques ont fait des recherches sur les principes actifs qu'il contient et, également, sur ses propriétés pharmacologiques. On a identifié environ quatre cents composés bioactifs qui sont essentiellement des triterpènes, des polysaccharides, des protéines, des composés azotés, ... Cette composition permet au champignon de présenter de multiples propriétés bénéfiques comme : immunomodulateur, antiathérosclérotique, anti-inflammatoire, analgésique, chimioprotecteur, antitumoral, radioprotecteur, sédatif, antibactérien, antiviral, hypolipidémiant, antifibrotique, hépatoprotecteur, antidiabétique, antioxydant, hypoglycémique, antiulcéreux etc. (65) (193)

A l'heure actuelle, l'effet antitumoral du Reishi suscite de nombreuses recherches scientifiques. Deux mécanismes antitumoraux importants ont été révélés : une action immunostimulante induite par certains polysaccharides et une action cytotoxique induite par certains triterpènes. Cependant, il manque des études de grande envergure ont été mises en place pour déterminer le vrai rôle du champignon dans la prévention et le traitement de fond ou adjuvant du cancer, même si celles-ci semblent très prometteuses. En revanche, ce qui peut être affirmé, c'est que le polypore luisant favorise le bon fonctionnement de l'organisme, et renforce efficacement le système immunitaire, ce qui apporte une grande aide pour soutenir l'organisme lors de toute maladie, affaiblissement et autre manque de vitalité dans les périodes difficiles. C'est pour cette raison qu'il est souvent conseillé aux patients sous chimiothérapie pour les encourager à suivre leur traitement jusqu'au bout. (193) (111)

Les preuves scientifiques disponibles à ce jour suggèrent que le *Ganoderma lucidum* peut devenir un bon complément alimentaire, notamment pour les patients atteints de cancer. Il peut être utilisé seul ou en association avec d'autres champignons ou plantes médicinales pour combattre la fatigue, le manque de vitalité, favoriser le sevrage de drogues et pour soutenir les convalescents. Néanmoins, des études approfondies sont nécessaires pour déterminer le potentiel de ce champignon utilisé seul ou en combinaison. (193) (96) (97)

Bibliographie

1. Hobbs C. Medicinal Mushrooms: An Exploration of Tradition, Healing, and Culture. Book Publishing Company; 2002. 361 p.
2. Kües U, Nelson DR, Liu C, Yu G-J, Zhang J, Li J, *et al.* Genome analysis of medicinal *Ganoderma* spp. with plant-pathogenic and saprotrophic life-styles. *Phytochemistry*. juin 2015;114:18-37.
3. Moncalvo J-M, Ryvarden L. A nomenclatural study of the *Ganodermataceae* Donk. Oslo, Norway: Fungiflora; 1997. 114 p.
4. Jong SC, Birmingham JM. Medicinal benefits of the mushroom *Ganoderma*. *Adv Appl Microbiol.* 1992;37:101-34.
5. Lai T, Gao Y, Zhou S. Global Marketing of Medicinal Ling Zhi Mushroom *Ganoderma lucidum* (W.Curt.:Fr.) Lloyd (*Aphyllphoromycetideae*) Products and Safety Concerns. *International Journal of Medicinal Mushrooms.* 2004;6(2):189-94.
6. Paterson RRM. *Ganoderma* disease of oil palm - A white rot perspective necessary for integrated control. *Crop Protection.* sept 2007;26(9):1369-76.
7. Adaskaveg JE, Gilbertson RL. Cultural Studies and Genetics of Sexuality of *Ganoderma lucidum* and *G. tsugae* in Relation to the Taxonomy of the *G. lucidum* Complex. *Mycologia.* 1986;78(5):694-705.
8. Ryvarden L. Studies in Neotropical Polypores 2: A Preliminary Key to Neotropical Species of *Ganoderma* with a Laccate Pileus. *Mycologia.* 2000;92(1):180-91.
9. Batut L, Rascol J-P. Le genre *Ganoderma* : approche mycologique, médecine traditionnelle et recherches actuelle. Thèse d'exercice. Université Montpellier 1; 1995. 1 vol. (1239, [6] f.) ; 30 cm.
10. Redeuilh G, Eyssartier G, Masson-Deblaize I, Joly P. Larousse des champignons. Paris: Larousse; 2008. 408 p.

11. Richter C, Wittstein K, Kirk PM, Stadler M. An assessment of the taxonomy and chemotaxonomy of *Ganoderma*. *Fungal Diversity*. mars 2015;71(1):1-15.
12. Imazeki R. A contribution to the fungus flora of Dutch New Guinea. *Bull Govt For Exp St Tokyo* 1952;57:87–128.
13. Karsten P. Enumeratio Boletinearum et Polyporearum Fennicarum, systemate novo dispositarum. *Rev Mycol Toulouse* 1881;3:16–19.
14. Karsten P. Kritisk öfversigt af Finlands asidsvampar (Basidiomycetes; Gastero- & Hymenomycetes). *Bidr till Kännedom av Finlands Natur och Folk* 1889;48:1–470.
15. Patouillard N. Le genre *Ganoderma*. *Bull Soc Mycol Fr* 1889;5:64–80.
16. Murrill W. *Tomophagus* for *Dendrophagus*. *Torreyia* 1905;5:197–197.
17. Torrend C. Les Polyporacées du Brésil. *Broteria Bot* 1920;18:23–142.
18. Donk M. Revision der Niederländischen *Homobasidiomycetae- Aphylllophoraceae* II. *Meded hot Lab Herb Rijks-Univ Utr* 1933;9:1–278.
19. Donk M. Notes on Malesian fungi. I *Bull du Jard Bot Buitenzorg* 1948;17:473–482.
20. Imazeki R. Studies on *Ganoderma* of Nippon. *Bull Natl Sci Museum Tokyo* 1939;1:29–52.
21. Steyaert R. Species of *Ganoderma* and related genera mainly of the Bogor and Leiden Herbaria. *Persoonia* 1972;7:55–118.
22. Corner E. Ad *Polyporaceae* I. *Amauroderma* and *Ganoderma*. *Beihefte Nova Hedw* 1983;75:1–183.
23. Hong SG, Jung HS. Phylogenetic analysis of *Ganoderma* based on nearly complete mitochondrial small-subunit ribosomal DNA sequences. *Mycologia*. août 2004;96(4):742-55.
24. Ryvarden L, Gilbertson R. European Polypores 1. *Synopsis Fungorum* 1993;6:1–387.

25. Smith BJ, Sivasithamparam K. Internal transcribed spacer ribosomal DNA sequence of five species of *Ganoderma* from Australia. *Mycological Research*. août 2000;104(8):943–951.
26. Smith BJ, Sivasithamparam K. Isozymes of *Ganoderma* species from Australia. *Mycological Research*. août 2000;104(8):952–961.
27. Smith BJ, Sivasithamparam K. Morphological studies of *Ganoderma* (*Ganodermataceae*) from the Australasian and Pacific regions. *Aust Systematic Bot*. 1 janv 2003;16(4):487-503.
28. Gottlieb AM, Wright JE. Taxonomy of *Ganoderma* from southern South America: subgenus *Elfvingia*. *Mycological Research*. oct 1999;103(10):1289–1298.
29. Moncalvo J-M, Wang H-F, Hseu R-S. Gene phylogeny of the *Ganoderma lucidum* complex based on ribosomal DNA sequences. Comparison with traditional taxonomic characters. *Mycological Research*. déc 1995;99(12):1489-99.
30. Ryvarden L, Johansen I. A preliminary polypores flora of East Africa. *Fungiflora* 1980;1–636.
31. Moncalvo J-M, Buchanan PK. Molecular evidence for long distance dispersal across the Southern Hemisphere in the *Ganoderma applanatum-australe* species complex (*Basidiomycota*). *Mycological Research*. avr 2008;112(4):425-36.
32. Douanla-Meli C, Langer E. *Ganoderma carocalcareus* sp. nov., with crumbly-friable context parasite to saprobe on *Anthocleista nobilis* and its phylogenetic relationship in *G. resinaceum* group. *Mycol Progress*. 26 févr 2009;8(2):145-55.
33. Kim HK, Shim MY, Seo GS, Kim HG. Comparison of Characteristics of *Ganoderma lucidum* According to Geographical Origins (III): Classification between Species of Genus *Ganoderma* Using Dikaryon-Monokaryon Mating. *Mycobiology*. 2002;30(2):61.
34. Gottlieb AM, Wright JE. Taxonomy of *Ganoderma* from southern South America: subgenus *Ganoderma*. *Mycological Research*. juin 1999;103(6):661-73.

35. Lee SB, Taylor JW. Phylogeny of five fungus-like protocistan *Phytophthora* species, inferred from the internal transcribed spacers of ribosomal DNA. *Mol Biol Evol.* 1 juill 1992;9(4):636-53.
36. Yang ZL, Feng B. What is the Chinese «Lingzhi»?—a taxonomic mini-review. *Mycology.* 2013;4(1):1–4.
37. Wang X-C, Xi R-J, Li Y, Wang D-M, Yao Y-J. The Species Identity of the Widely Cultivated *Ganoderma* , ‘ *G. lucidum* ’ (Ling-zhi), in China. *PLOS ONE.* juil 2012;7(7):e40857.
38. Cao Y, Wu S-H, Dai Y-C. Species clarification of the prize medicinal *Ganoderma* mushroom «Lingzhi». *Fungal Diversity.* sept 2012;56(1):49-62.
39. Cao Y, Yuan H-S. *Ganoderma mutabile* sp. nov. from southwestern China based on morphological and molecular data. *Mycol Progress.* 10 mai 2012;12(1):121-6.
40. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ganoderme_luisant&oldid=121730589
41. Stéyaert R. Considération générales sur le genre *Ganoderma* et plus spécialement sur les espèces européennes. *Bulletin de la Société Royale de Botanique de Belgique / Bulletin van de Koninklijke Belgische Botanische Vereniging.* 1967;100(2):189-211.
42. Marchand A. *Champignon du Nord et du Midi.* Perpignan; Paris: Marchand André; 1987. 282 p.
43. Wasser SP, Coates P, Blackman M, Cragg G, Levine M, Moss J, *et al.* *Encyclopedia of Dietary Supplements.* Taylor & Francis; 2005. 920 p.
44. Arora D. *Mushrooms Demystified.* 2nd edition. Berkeley: Ten Speed Press; 1986. 1056 p.
45. McKnight KH, McKnight VB. *A Field Guide to Mushrooms: North America.* Rei Sub edition. Peterson RT, éditeur. Boston: Houghton Mifflin; 1998. 448 p.
46. Oyetayo OV. Medicinal uses of mushrooms in Nigeria: towards full and sustainable exploitation. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2011;8(3):267-74.

47. Mayzumi F, Okamoto H, Mizuno T. IV. Cultivation of reishi (*Ganoderma lucidum*). Food Reviews International. 1 août 1997;13(3):365-70.
48. Cheng TQ, He XJ, Huan JH, Lin CZ, Huang DB. [New techniques of cultivating *Ganoderma lucidum* (W. Curt.:Fr)Karst.,Rev. with woodlog]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. mai 1993;18(5):272-4, 317-8.
49. Abourjaily P. American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium (A botanical supplement monograph series). Nutrition in Clinical Care. 1 juill 2001;4(4):221-2.
50. Kino K, Yamashita A, Yamaoka K, Watanabe J, Tanaka S, Ko K, *et al.* Isolation and characterization of a new immunomodulatory protein, ling zhi-8 (LZ-8), from *Ganoderma lucidum*. J Biol Chem. 5 janv 1989;264(1):472-8.
51. Zhong J-J, Tang Y-J. Submerged cultivation of medicinal mushrooms for production of valuable bioactive metabolites. Adv Biochem Eng Biotechnol. 2004;87:25-59.
52. Zapata PA, Rojas DF, Atehortua L. Production of Biomass, Polysaccharides, and Ganoderic Acid using Non-conventional Carbon Sources under Submerged Culture of the Lingzhi or Reishi Medicinal Mushroom, *Ganoderma lucidum* (W.Curt.:Fr.)P. Karst. (Higher Basidiomycetes). International Journal of Medicinal Mushrooms. 2012;14(2):197-203.
53. Zhou L-W, Cao Y, Wu S-H, Vlasák J, Li D-W, Li M-J, *et al.* Global diversity of the *Ganoderma lucidum* complex (*Ganodermataceae*, *Polyporales*) inferred from morphology and multilocus phylogeny. Phytochemistry. juin 2015;114:7-15.
54. Wang D-M, Wu S-H, Su C-H, Peng J-T, Shih Y-H, Chen L-C, *et al.* *Ganoderma multipileum*, the correct name for '*G. lucidum*' in tropical Asia. Bot Stud. 2009;50:451–458.
55. Yi-Jian Yao X-CW. Epitypification of *Ganoderma sichuanense* J.D. Zhao & X.Q. Zhang (*Ganodermataceae*). Taxon. 2013;62(5):1025-31.
56. Gottlieb AM, Ferrer E, Wright JE. rDNA analyses as an aid to the taxonomy of species of *Ganoderma*. Mycological Research. sept 2000;104(9):1033-45.

57. Thoen D. Distribution, écologie et usages de *Ganoderma lucidum*. 1981. p. 69-78.
58. Delmas J. Les champignons et leur culture. La Maison rustique; 1989. 976 p.
59. Wasson RG. Soma: Divine Mushroom of Immortality,. New York: Harcourt Brace Jovanovich; 1972. 381 p.
60. Sullivan M. The Arts of China. University of California Press; 1999. 358 p.
61. <https://98c086c6-a-62cb3a1a-sites.googlegroups.com/site/delawareteasociety/Home/thunder-among-the-pines/pic.jpg>
62. <http://www.alaintruong.com/archives/2015/08/26/32540937.html>
63. <http://www.alaintruong.com/archives/2014/04/21/29712024.html>
64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92757/>
65. Mizuno T, Wang G, Zhang J, Kawagishi H, Nishitoba T, Li J. Reishi, *Ganoderma lucidum* and *Ganoderma tsugae*: Bioactive substances and medicinal effects. Food Reviews International. 1 févr 1995;11(1):151-66.
66. Kim HW, Kim BK. Biomedicinal Triterpenoids of *Ganoderma lucidum* (Curt.: Fr.) P. Karst. (*Aphyllophoromycetideae*). International Journal of Medicinal Mushrooms. 1999;1(2):121-38.
67. O. Toth J, Luu B, Ourisson G. Les acides ganoderiques táz : triterpenes cytotoxiques de *Ganoderma lucidum* (Polyporacée). Tetrahedron Letters. 1 janv 1983;24(10):1081-4.
68. Tw C, Yk W, Ss L. [In vitro cytotoxicity of *Ganoderma lucidum* on oral cancer cells]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). juill 1991;48(1):54-8.
69. Min B-S, Nakamura N, Miyashiro H, Bae K-W, Hattori M. Triterpenes from the Spores of *Ganoderma lucidum* and Their Inhibitory Activity against HIV-1 Protease. Chemical & Pharmaceutical Bulletin. 1998;46(10):1607-12.
70. MIN B-S, GAO J-J, NAKAMURA N, HATTORI M. Triterpenes from the Spores of *Ganoderma lucidum* and Their Cytotoxicity against Meth-A and LLC Tumor Cells. Chemical & pharmaceutical bulletin. juill 2000;48(7):1026-33.

71. Ma B, Ren W, Zhou Y, Ma J, Ruan Y, Wen C-N. Triterpenoids from the spores of *Ganoderma lucidum*. North American Journal of Medical Sciences. 2011;495-8.
72. Liu W, Wang H, Pang X, Yao W, Gao X. Characterization and antioxidant activity of two low-molecular-weight polysaccharides purified from the fruiting bodies of *Ganoderma lucidum*. International Journal of Biological Macromolecules. 1 mai 2010;46(4):451-7.
73. Ma C, Feng M, Zhai X, Hu M, You L, Luo W, *et al.* Optimization for the extraction of polysaccharides from *Ganoderma lucidum* and their antioxidant and antiproliferative activities. Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers. nov 2013;44(6):886-94.
74. Shi M, Zhang Z, Yang Y. Antioxidant and immunoregulatory activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharide (GLP). Carbohydrate Polymers. 5 juin 2013;95(1):200-6.
75. Nie S, Zhang H, Li W, Xie M. Current development of polysaccharides from *Ganoderma*: Isolation, structure and bioactivities. Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre. janv 2013;1(1):10-20.
76. Chen Y, Xie M-Y, Nie S-P, Li C, Wang Y-X. Purification, composition analysis and antioxidant activity of a polysaccharide from the fruiting bodies of *Ganoderma atrum*. Food Chemistry. 1 mars 2008;107(1):231-41.
77. Kozarski M, Klaus A, Niksic M, Jakovljevic D, Helsper JPF, Van Griensven L. Antioxidative and immunomodulating activities of polysaccharide extracts of the medicinal mushrooms *Agaricus bisporus*, *Agaricus brasiliensis*, *Ganoderma lucidum* and *Phellinus linteus*. Food Chemistry. 15 déc 2011;129(4):1667-75.
78. YouGuo C, ZongJi S, XiaoPing C. Modulatory effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on serum antioxidant enzymes activities in ovarian cancer rats. Carbohydrate Polymers. 5 sept 2009;78(2):258-62.
79. XiaoPing C, Yan C, ShuiBing L, YouGuo C, JianYun L, LanPing L. Free radical scavenging of *Ganoderma lucidum* polysaccharides and its effect on antioxidant enzymes and immunity activities in cervical carcinoma rats. Carbohydrate Polymers. 10 juin 2009;77(2):389-93.

80. Mizuno T, Saito H, Nishitoba T, Kawagishi H. Antitumor-active substances from mushrooms. *Food Reviews International*. 1 févr 1995;11(1):23-61.
81. Wang S-Y, Hsu M-L, Hsu H-C, Lee S-S, Shiao M-S, Ho C-K. The anti-tumor effect of *Ganoderma Lucidum* is mediated by cytokines released from activated macrophages and T lymphocytes. *Int J Cancer*. 17 mars 1997;70(6):699-705.
82. Gao Y, Zhou S, Jiang W, Huang M, Dai X. Effects of Ganopoly® (A *Ganoderma lucidum* Polysaccharide Extract) on the Immune Functions in Advanced-Stage Cancer Patients. *Immunological Investigations*. 1 janv 2003;32(3):201-15.
83. Skalicka-Woźniak K, Szypowski J, Łoś R, Siwulski M, Sobieralski K, Głowniak K, *et al.* Evaluation of polysaccharides content in fruit bodies and their antimicrobial activity of four *Ganoderma lucidum* (W Curt.: Fr.) P. Karst. strains cultivated on different wood type substrates. *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*. 30 mars 2012;81(1):17-21.
84. Gao Y, Zhou S, Chen G, Dai X, Ye J. A Phase I/II Study of a *Ganoderma lucidum* (Curt.: Fr.) P. Karst. Extract (Ganopofy) in Patients with Advanced Cancer. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2002;4(3):8.
85. Chen J, Zhou J, Zhang L, Nakamura Y, Norisuye T. Chemical Structure of the Water-Insoluble Polysaccharide Isolated from the Fruiting Body of *Ganoderma lucidum*. *Polym J*. oct 1998;30(10):838-42.
86. Cheong J, Jung W, Park W. Characterization of an alkali-extracted peptidoglycan from Korean *Ganoderma lucidum*. *Arch Pharm Res*. oct 1999;22(5):515-9.
87. <http://www.intechopen.com/books/lipid-metabolism/spent-brewer-s-yeast-and-beta-glucans-isolated-from-them-as-diet-components-modifying-blood-lipid-me>
88. Murasugi A, Tanaka S, Komiyama N, Iwata N, Kino K, Tsunoo H, *et al.* Molecular cloning of a cDNA and a gene encoding an immunomodulatory protein, Ling Zhi-8, from a fungus, *Ganoderma lucidum*. *J Biol Chem*. 5 févr 1991;266(4):2486-93.

89. Haak-Frendscho M, Kino K, Sone T, Jardieu P. Ling Zhi-8: a novel T cell mitogen induces cytokine production and upregulation of ICAM-1 expression. *Cell Immunol.* août 1993;150(1):101-13.
90. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ling_Zhi-8_-_Ganoderma_protein_-_P14945_-_RasMol_2.7.png
91. Kasahara Y, Hikino H. Central actions of adenosine, a nucleotide of *Ganoderma lucidum*. *Phytother Res.* 1 déc 1987;1(4):173-6.
92. Shimizu A, Yano T, Saito Y, Inada Y. Isolation of an Inhibitor of Platelet Aggregation from a Fungus, *Ganoderma lucidum*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin.* 1985;33(7):3012-5.
93. <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Adenosine&oldid=721292638>
94. Liu GT. Recent Advances in Research of Pharmacology and Clinical Applications of *Ganoderma* P.Karst. Species (*Aphyllphoromycetidae*) in China. *International Journal of Medicinal Mushrooms.* 1999;1(1):63-7.
95. Sullivan R, Smith JE, Rowan NJ. Medicinal Mushrooms and Cancer Therapy: translating a traditional practice into Western medicine. *Perspectives in Biology and Medicine.* 2006;49(2):159-70.
96. Wasser S. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl Microbiol Biotechnol.* nov 2002;60(3):258-74.
97. Wasser SP, Weis AL. Medicinal Properties of Substances Occurring in Higher Basidiomycetes Mushrooms: Current Perspectives (Review). *International Journal of Medicinal Mushrooms.* 1999;1(1):31-62.
98. Li XL, Zhou AG, Li XM. Inhibition of *Lycium barbarum* polysaccharides and *Ganoderma lucidum* polysaccharides against oxidative injury induced by γ -irradiation in rat liver mitochondria. *Carbohydrate Polymers.* 1 mai 2007;69(1):172-8.
99. Zhonghui Z, Xiaowei Z, Fang F. *Ganoderma lucidum* polysaccharides supplementation attenuates exercise-induced oxidative stress in skeletal muscle of mice. *Saudi Journal of Biological Sciences.* avr 2014;21(2):119-23.

100. Kao P-F, Wang S-H, Hung W-T, Liao Y-H, Lin C-M, Yang W-B. Structural Characterization and Antioxidative Activity of Low-Molecular-Weights Beta-1,3-Glucan from the Residue of Extracted *Ganoderma lucidum* Fruiting Bodies. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012;2012:1-8.
101. You Y-H, Lin Z-B. Protective effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides peptide on injury of macrophages induced by reactive oxygen species. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2002;23(9):787–791.
102. Jia J, Zhang X, Hu Y-S, Wu Y, Wang Q-Z, Li N-N, *et al*. Evaluation of in vivo antioxidant activities of *Ganoderma lucidum* polysaccharides in STZ-diabetic rats. *Food Chemistry*. 1 juill 2009;115(1):32-6.
103. Sun J, He H, Xie BJ. Novel Antioxidant Peptides from Fermented Mushroom *Ganoderma lucidum*. *J Agric Food Chem*. 1 oct 2004;52(21):6646-52.
104. Zhao H-B, Lin S-Q, Liu J-H, Lin Z-B. Polysaccharide Extract Isolated From *Ganoderma lucidum* Protects Rat Cerebral Cortical Neurons From Hypoxia/Reoxygenation Injury. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2004;95(2):294-8.
105. Zhang H-N, He J-H, Yuan L, Lin Z-B. In vitro and in vivo protective effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on alloxan-induced pancreatic islets damage. *Life Sciences*. 19 sept 2003;73(18):2307-19.
106. Pan K, Jiang Q, Liu G, Miao X, Zhong D. Optimization extraction of *Ganoderma lucidum* polysaccharides and its immunity and antioxidant activities. *International Journal of Biological Macromolecules*. avr 2013;55:301-6.
107. Heleno SA, Barros L, Martins A, Queiroz MJRP, Santos-Buelga C, Ferreira ICFR. Fruiting body, spores and in vitro produced mycelium of *Ganoderma lucidum* from Northeast Portugal: A comparative study of the antioxidant potential of phenolic and polysaccharidic extracts. *Food Research International*. avr 2012;46(1):135-40.
108. Zhao W, Jiang X, Deng W, Lai Y, Wu M, Zhang Z. Antioxidant activities of *Ganoderma lucidum* polysaccharides and their role on DNA damage in mice induced

- by cobalt-60 gamma-irradiation. Food and Chemical Toxicology. févr 2012;50(2):303-9.
109. Shi W-L, Han H, Chen G-Z, Chen X, Hong Y-K, Chen L-K, *et al.* Extraction, characterization of the polysaccharide extracts from Se-enriched *G. lucidum* (Se-GLP) and its inhibition against oxidative damage in ischemic reperfusion mice. Carbohydrate Polymers. 5 mai 2010;80(3):774-8.
 110. Yang Q, Wang S, Xie Y, Sun J, Wang J. HPLC analysis of *Ganoderma lucidum* polysaccharides and its effect on antioxidant enzymes activity and Bax, Bcl-2 expression. International Journal of Biological Macromolecules. 1 mars 2010;46(2):167-72.
 111. Lin C-N, Tome W-P, Won S-J. Novel Cytotoxic Principles of Formosan *Ganoderma lucidum*. J Nat Prod. 1 juill 1991;54(4):998-1002.
 112. Mueller A, Raptis J, Rice PJ, Kalbfleisch JH, Stout RD, Ensley HE, *et al.* The influence of glucan polymer structure and solution conformation on binding to (1→3)-β-d-glucan receptors in a human monocyte-like cell line. Glycobiology. 1 avr 2000;10(4):339-46.
 113. Zhong L, Jiang D, Wang Q. [Effects of *Ganoderma lucidum* (Leyss ex Fr) Karst compound on the proliferation and differentiation of K562 leukemic cells]. Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao. 1999;24(6):521-4.
 114. Mizushima Y, Hanashima L, Yamaguchi T, Takemura M, Sugawara F, Saneyoshi M, *et al.* A mushroom fruiting body-inducing substance inhibits activities of replicative DNA polymerases. Biochem Biophys Res Commun. 10 août 1998;249(1):17-22.
 115. Zong A, Cao H, Wang F. Anticancer polysaccharides from natural resources: A review of recent research. Carbohydrate Polymers. 6 nov 2012;90(4):1395-410.
 116. Gao Y, Tang W, Dai X, Gao H, Chen G, Ye J, *et al.* Effects of Water-Soluble *Ganoderma lucidum* Polysaccharides on the Immune Functions of Patients with Advanced Lung Cancer. Journal of Medicinal Food. 1 juin 2005;8(2):159-68.
 117. Paterson RRM. *Ganoderma* – A therapeutic fungal biofactory. Phytochemistry. sept 2006;67(18):1985-2001.

118. Bao X-F, Wang X-S, Dong Q, Fang J-N, Li X-Y. Structural features of immunologically active polysaccharides from *Ganoderma lucidum*. *Phytochemistry*. janv 2002;59(2):175-81.
119. Zhao L, Dong Y, Chen G, Hu Q. Extraction, purification, characterization and antitumor activity of polysaccharides from *Ganoderma lucidum*. *Carbohydrate Polymers*. 5 mai 2010;80(3):783-9.
120. Hyun J-W, Choi E-C, Kim B-K. Studies on Constituents of Higher Fungi of Korea (LXVII) -Antitumor Components of the Basidiocarp of *Ganoderma lucidum*-. *The Korean Journal of Mycology*. 1990;18(2):58-69.
121. Peng Y, Zhang L, Zeng F, Kennedy JF. Structure and antitumor activities of the water-soluble polysaccharides from *Ganoderma tsugae* mycelium. *Carbohydrate Polymers*. 18 févr 2005;59(3):385-92.
122. Liu Y, Shen J, Xia Y, Zhang J, Park H. The polysaccharides from *Ganoderma lucidum*: Are they always inhibitors on human hepatocarcinoma cells? *Carbohydrate Polymers*. 15 oct 2012;90(3):1210-5.
123. Sone Y, Okuda R, Wada N, Kishida E, Misaki A. Structures and Antitumor Activities of the Polysaccharides Isolated from Fruiting Body and the Growing Culture of Mycelium of *Ganoderma lucidum*. *Agricultural and Biological Chemistry*. 1 sept 1985;49(9):2641-53.
124. Miyazaki T, Nishijima M. Studies on Fungal Polysaccharides. XXVII. Structural Examination of a Water-soluble, Antitumor Polysaccharide of *Ganoderma lucidum*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 1981;29(12):3611-6.
125. Lowe E, Rice P, Ha T, Li C, Kelley J, Ensley H, *et al.* A (1→3)- β -D-linked heptasaccharide is the unit ligand for glucan pattern recognition receptors on human monocytes. *Microbes and Infection*. août 2001;3(10):789-97.
126. Yan J, Větvíčka V, Xia Y, Coxon A, Carroll MC, Mayadas TN, *et al.* β -Glucan, a « Specific » Biologic Response Modifier That Uses Antibodies to Target Tumors for Cytotoxic Recognition by Leukocyte Complement Receptor Type 3 (CD11b/CD18). *J Immunol*. 15 sept 1999;163(6):3045-52.

127. Ooi LSM, Ooi VEC, Fung MC. Induction of Gene Expression of Immunomodulatory Cytokines in the Mouse by a Polysaccharide from *Ganoderma lucidum* (Curt.: Fr.) P. Karst. (*Aphyllphoromycetideae*). International Journal of Medicinal Mushrooms. 2002;4(1):9–9.
128. Joseph S, Sabulal B, George V, Antony K, Janardhanan K. Antitumor and anti-inflammatory activities of polysaccharides isolated from *Ganoderma lucidum*. Acta Pharmaceutica. 2011;61(3):335–342.
129. Cao Q-Z, Lin Z-B. Antitumor and anti-angiogenic activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharides peptide. Acta Pharmacol Sin. juin 2004;25(6):833-8.
130. Wang Y-Y, Khoo K-H, Chen S-T, Lin C-C, Wong C-H, Lin C-H. Studies on the immuno-Modulating and antitumor activities of *Ganoderma lucidum* (Reishi) polysaccharides: functional and proteomic analyses of a fucose-Containing glycoprotein fraction responsible for the activities. Bioorganic & Medicinal Chemistry. avr 2002;10(4):1057-62.
131. Zhang J, Tang Q, Zhou C, Jia W, Da Silva L, Nguyen LD, *et al.* GLIS, a bioactive proteoglycan fraction from *Ganoderma lucidum*, displays anti-tumour activity by increasing both humoral and cellular immune response. Life Sciences. 20 nov 2010;87(19–22):628-37.
132. L L, Ls L, Cl Y. [Changes of serum interferon-gamma levels in mice bearing S-180 tumor and the interventional effect of immunomodulators]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. janv 2008;28(1):65-8.
133. Cao Q, Lin Z-B. *Ganoderma lucidum* polysaccharides peptide inhibits the growth of vascular endothelial cell and the induction of VEGF in human lung cancer cell. Life Sciences. 23 févr 2006;78(13):1457-63.
134. Zhang Q-H, Lin Z-B. The Antitumor Activity of *Ganoderma lucidum* (Curt.:Fr.)P. Karst. (Ling Zhi) (*Aphyllphoromycetideae*) Polysaccharides Is Related to Tumor Necrosis Factor α ; and Interferon γ ; International Journal of Medicinal Mushrooms. 1999;1(3):207-15.

135. Lin Z, Zhang H. Anti-tumor and immunoregulatory activities of *Ganoderma lucidum* and its possible mechanisms. *Acta Pharmacol Sin.* nov 2004;25(11):1387-95.
136. Ramberg JE, Nelson ED, Sinnott RA. Immunomodulatory dietary polysaccharides: a systematic review of the literature. *Nutrition Journal.* 2010;9:54.
137. Roupas P, Keogh J, Noakes M, Margetts C, Taylor P. The role of edible mushrooms in health: Evaluation of the evidence. *Journal of Functional Foods.* oct 2012;4(4):687-709.
138. Liao S-F, Liang C-H, Ho M-Y, Hsu T-L, Tsai T-I, Hsieh YS-Y, *et al.* Immunization of fucose-containing polysaccharides from Reishi mushroom induces antibodies to tumor-associated Globo H-series epitopes. *PNAS.* 20 août 2013;110(34):13809-14.
139. Yuen JWM, Gohel MDI. Anticancer Effects of *Ganoderma lucidum*: A Review of Scientific Evidence. *Nutrition and Cancer.* 1 sept 2005;53(1):11-7.
140. Wang C-L, Pi C-C, Kuo C-W, Zhuang Y-J, Khoo K-H, Liu W-H, *et al.* Polysaccharides purified from the submerged culture of *Ganoderma formosanum* stimulate macrophage activation and protect mice against *Listeria monocytogenes* infection. *Biotechnol Lett.* 10 juill 2011;33(11):2271-8.
141. Ooi VEC, Liu F. A Review of Pharmacological Activities of Mushroom Polysaccharides. *International Journal of Medicinal Mushrooms.* 1999;1(3):195-206.
142. C.F.R. Ferreira I, A. Vaz J, Vasconcelos MH, Martins A. Compounds from Wild Mushrooms with Antitumor Potential. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry- Anti-Cancer Agents).* 1 juin 2010;10(5):424-36.
143. Zhang M, Cui SW, Cheung PCK, Wang Q. Antitumor polysaccharides from mushrooms: a review on their isolation process, structural characteristics and antitumor activity. *Trends in Food Science & Technology.* janv 2007;18(1):4-19.
144. Gao Q, Seljelid R, Chen H, Jiang R. Characterisation of acidic heteroglycans from *Tremella fuciformis* Berk with cytokine stimulating activity. *Carbohydrate Research.* 19 juill 1996;288:135-42.
145. Kawagishi H, Kanao T, Inagaki R, Mizuno T, Shimura K, Ito H, *et al.* Formolysis of a potent antitumor (1 → 6)-β-d-glucan-protein complex from *Agaricus blazei* fruiting

- bodies and antitumor activity of the resulting products. *Carbohydrate Polymers*. 1 janv 1990;12(4):393-403.
146. Zhuang C, Mizuno T, Shimada A, Ito H, Suzuki C, Mayuzumi Y, *et al.* Antitumor protein-containing polysaccharides from a Chinese mushroom Fengweigu or Houbitake, *Pleurotus sajor-caju* (Fr.) Sing. *Biosci Biotechnol Biochem*. juin 1993;57(6):901-6.
147. Mizuno T, Yeohui P, Kinoshita T, Zhuang C, Ito H, Mayuzumi Y. Antitumor activity and chemical modification of polysaccharides from niohshimeji mushroom, *Tricholma giganteum*. *Biosci Biotechnol Biochem*. janv 1996;60(1):30-3.
148. Lombard Y, Giaimis J, Makaya-Kumba M, Fonteneau P, Poindron P. A new method for studying the binding and ingestion of zymosan particles by macrophages. *Journal of Immunological Methods*. 14 sept 1994;174(1):155-65.
149. Pincemail J. Free radicals and antioxidants in human diseases. In: Favier PDAE, Cadet PDJ, Kalyanaraman PDB, Fontecave PDM, Pierre PDJ-L, éditeurs. *Analysis of Free Radicals in Biological Systems* [Internet]. Birkhäuser Basel; 1995 [cité 2 mars 2016]. p. 83-98. Disponible sur: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-0348-9074-8_7
150. Lee J-M, Kwon H, Jeong H, Lee JW, Lee SY, Baek SJ, *et al.* Inhibition of lipid peroxidation and oxidative DNA damage by *Ganoderma lucidum*. *Phytother Res*. 1 mai 2001;15(3):245-9.
151. Sliva D. *Ganoderma Lucidum* (Reishi) in Cancer Treatment. *Integr Cancer Ther*. 1 déc 2003;2(4):358-64.
152. Liu X, Yuan J-P, Chung C-K, Chen X-J. Antitumor activity of the sporoderm-broken germinating spores of *Ganoderma lucidum*. *Cancer Letters*. 28 août 2002;182(2):155-61.
153. Miura T, Yuan L, Sun B, Fujii H, Yoshida M, Wakame K, *et al.* Isoflavone Aglycon Produced by Culture of Soybean Extracts with Basidiomycetes and Its Anti-angiogenic Activity. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 1 janv 2002;66(12):2626-31.

154. Lu ZW. [Psychoneuroimmunological effects of morphine and the immunoprotection of *Ganoderma* polysaccharides peptide in morphine-dependent mice]. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*. janv 1995;26(1):45-9.
155. S L, S P, Jw O, C Y. Natural inhibitors for protein prenyltransferase. *Planta Med*. mai 1998;64(4):303-8.
156. Van Der Hem LG, Van Der Vliet JA, Bocken CFM, Kino K, Hoitsma AJ, Tax WJM. Ling zhi-8: Studies of a new immunomodulating agent. *Transplantation*. sept 1995;60(5):438-43.
157. <https://ucdavis.pure.elsevier.com/en/publications/two-mushrooms-grifola-frondosa-and-ganoderma-lucidum-can-stimulat>
158. Gao Y, Zhou S, Huang M, Xu A. Antibacterial and Antiviral Value of the Genus *Ganoderma* P. Karst. Species (Aphyllorphomycetidae): A Review. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2003;5(3):235-46.
159. Hirotani M, Ino C, Furuya T, Shiro M. Ganoderic Acids T, S and R, New Triterpenoids from the Cultured Mycelia of *Ganoderma Lucidum*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 1986;34(5):2282-5.
160. Jong SC, Donovan R. Antitumor and antiviral substances from fungi. *Adv Appl Microbiol*. 1989;34:183-262.
161. Huang S-L, Hada S, Kakiuchi N, Hattori M, Kikuchi T, Namba T. Effects of *Ganoderma lucidum* Extracts and Their Constituents on the Spontaneous Beating of Myocardial Cell Sheet in Culture. *The Japanese journal of pharmacognosy*. juin 1991;45(2):132-6.
162. Kabir Y, Kimura S, Tamura T. Dietary Effect of *Ganoderma lucidum* Mushroom on Blood Pressure and Lipid Levels in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR). *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 1988;34(4):433-8.
163. Kohda H, Tokumoto W, Sakamoto K, Fujii M, Hirai Y, Yamasaki K, *et al*. The Biologically Active Constituents of *Ganoderma lucidum* (FR.) KARST. Histamine

- Release-Inhibitory Triterpenes. Chemical & Pharmaceutical Bulletin. 1985;33(4):1367-74.
164. Ryong LH, Tertov VV, Vasil'ev AV, Tutel'yan VA, Orekhov AN. Antiatherogenic and antiatherosclerotic effects of mushroom extracts revealed in human aortic intima cell culture. Drug Dev Res. 1 janv 1989;17(2):109-17.
165. Kanmatsuse K, Kajiwara N, Hayashi K, Shimogaichi S, Fukinbara I, Ishikawa H, *et al.* [Studies on *Ganoderma lucidum*. I. Efficacy against hypertension and side effects]. Yakugaku Zasshi. oct 1985;105(10):942-7.
166. Morigiwa A, Kitabatake K, Fujimoto Y, Ikekawa N. Angiotensin converting enzyme-inhibitory triterpenes from *Ganoderma lucidum*. Chem Pharm Bull. juill 1986;34(7):3025-8.
167. Lee SY, Rhee HM. Cardiovascular effects of mycelium extract of *Ganoderma lucidum*: inhibition of sympathetic outflow as a mechanism of its hypotensive action. Chem Pharm Bull. mai 1990;38(5):1359-64.
168. Miles PG, Chang S. Mushroom Biology: Concise Basics and Current Developments. World Scientific; 1997. 224 p.
169. Wasser SP. Current findings, future trends, and unsolved problems in studies of medicinal mushrooms. Applied Microbiology and Biotechnology. mars 2011;89(5):1323-32.
170. Bai, D., Chang, N. T, Li, D. H, *et al.* Antiplastic activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharides. Acta Agric Bor Sin, S1. 2008;23(1):282-285.
171. Mahendran S. Antibacterial potential of microbial exopolysaccharide from *Ganoderma lucidum* and *Lysinibacillus fusiformis*. International Journal of Recent Scientific Research. 2013;4(5):501-5.
172. Sheena N, Ajith TA, Mathew A, Janardhanan KK. Antibacterial Activity of Three Macrofungi, *Ganoderma lucidum*, *Navesporus floccosa* and *Phellinus rimosus* Occurring in South India. Pharmaceutical Biology. 1 janv 2003;41(8):564-7.

173. Quereshi S, Pandey AK, Sandhu SS. Evaluation of antibacterial activity of different *Ganoderma lucidum* extracts. J Sci Res. 2010;3:9–13.
174. Heleno SA, Ferreira ICFR, Esteves AP, Ćirić A, Glamočlija J, Martins A, *et al.* Antimicrobial and demelanizing activity of *Ganoderma lucidum* extract, p-hydroxybenzoic and cinnamic acids and their synthetic acetylated glucuronide methyl esters. Food and Chemical Toxicology. août 2013;58:95-100.
175. <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US1997065902>
176. Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE).
177. <http://www.solgar.fr/>
178. Buttriss JL. Nutrition and health claims in practice. Nutrition Bulletin. 2015;40(3):211–222.
179. <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Shiitake&oldid=723881490>
180. Lee SH, Lillehoj DHS, Hong YH, Jang SI, Lillehoj EP, Ionescu C, *et al.* In vitro effects of plant and mushroom extracts on immunological function of chicken lymphocytes and macrophages. British Poultry Science. 1 avr 2010;51(2):213-21.
181. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the safety of ” *Lentinus edodes* extract” (Lentinex®) as a Novel Food ingredient: Safety of a « *Lentinus edodes* extract » (Lentinex®). EFSA Journal [Internet]. juill 2010 [cité 13 juin 2016];8(7).
182. http://champignons.moselle.free.fr/cha/grifola_frustrata_1.jpg
183. Konno S. Synergistic potentiation of D-fraction with vitamin C as possible alternative approach for cancer therapy. Int J Gen Med. 30 juill 2009;2:91-108.
184. Masuda Y, Murata Y, Hayashi M, Nanba H. 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. *Biol Pharm Bull.* juin 2008;31(6):1104-8.
185. Fang J, Wang Y, Lv X, Shen X, Ni X, Ding K. Structure of a β -glucan from *Grifola frondosa* and its antitumor effect by activating Dectin-1/Syk/NF- κ B signaling. *Glycoconj J.* 29 juin 2012;29(5-6):365-77.
186. <http://www.floralpina.fr/art-ge-m218-060.htm?r=>
187. Botineau M. *Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs.* Paris: Tec & Doc Lavoisier; 2010. 1335 p.
188. Bruneton J. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e ed.).* Lavoisier; 2009. 1289 p.
189. <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Thym&oldid=125323945>
190. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Echinacea_purpurea&oldid=121775999
191. <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ac%C3%A9rola&oldid=117458986>
192. Leffa DD, dos Santos CEI, Daumann F, Longaretti LM, Amaral L, Dias JF, *et al.* Effects of Supplemental Acerola Juice on the Mineral Concentrations in Liver and Kidney Tissue Samples of Mice Fed with Cafeteria Diet. *Biol Trace Elem Res.* sept 2015;167(1):70-6.
193. Sullivan R, Smith JE, Rowan NJ. Medicinal Mushrooms and Cancer Therapy: translating a traditional practice into Western medicine. *Perspectives in Biology and Medicine.* 2006;49(2):159-70.

L'université n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses.

Les opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Vu et permis d'imprimer

Montpellier, le

P/ le Président de l'Université de Montpellier et par délégation
Le Directeur d'U.F.R.

Les secrets du ganoderme luisant : morphologie, constituants chimiques et activités thérapeutiques

The secrets of Reishi : morphology, chemical constituents and therapeutic activities

Résumé :

Le ganoderme luisant est un polypore qui ressemble beaucoup à un morceau de bois verni. Ce champignon est considéré, depuis très longtemps, par les asiatiques comme une panacée qui est capable de rendre l'homme immortel. D'après plusieurs recherches scientifiques récentes, de nombreuses activités bénéfiques ont été mise en évidence, notamment l'activité antitumorale, antioxydante et immunostimulante. Des études sur la composition de ce polypore ont montré qu'il contient essentiellement des polysaccharides, des triterpènes et des protéines. S'il était rare et donc coûtait extrêmement cher dans le passé, actuellement, il est cultivable par plusieurs méthodes et entre dans la composition de nombreux compléments alimentaires commercialisés dans le monde. Les études approfondies en cours et dans l'avenir sur ce merveilleux champignon semblent très prometteuses. Nous pourrions espérer que le ganoderme luisant deviennent le traitement de fond possédant peu d'effets indésirables sur plusieurs maladies chroniques comme le cancer, le diabète ...

Mots clés :

Ganoderma lucidum, β -D-glucanes, acides ganodériques, taxonomie, activités thérapeutiques, compléments alimentaires.