

Thèse d'exercice

Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 5 juillet 2023

Par

Diego Sosa

L'intérêt de la mycothérapie dans la prise en charge du diabète de type 2.

Thèse dirigée par Pascal Labrousse.

Examineurs :

M. Catherine Fagnère, professeure des universités, UFR Limoges

M. Cardot Philippe, professeur des universités, UFR Limoges

M. Launay Sophie, Docteur en pharmacie, Pharmacie Labussière, Limoges



Thèse d'exercice

Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 5 juillet 2023

Par Diego Sosa

L'intérêt de la mycothérapie dans la prise en charge du diabète de type 2

Thèse dirigée par Pascal Labrousse.

Examineurs :

Mme. Catherine Fagnère, professeure des universités, UFR Limoges

M. Cardot Philippe, professeur des universités, UFR Limoges

M. Launay Sophie, Docteur en pharmacie, Pharmacie Labussière, Limoges

Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2021

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. CARDOT Philippe	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIERE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie
M. TROUILLAS Patrick	Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier (*) Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. JOST JérémY Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

M. BASLY Jean-Philippe (*) Chimie analytique et bromatologie

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme COOK-MOREAU Jeanne Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Elise (*) Pharmacologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. FROISSARD Didier Botanique et cryptogamie

Mme JAMBUT Anne-Catherine (*) Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland	Pharmacologie
M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
Mme POUGET Christelle (*)	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche

Mme AUDITEAU Émilie Épidémiologie, statistique, santé publique

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew Chargé de cours

Mme VERCELLIN Karen Professeur certifié

Remerciements

Je tiens à remercier les membres du jury pour leur présence, pour leur lecture attentive de ma thèse ainsi que pour les remarques qu'ils m'adresseront lors de cette soutenance. Chacun d'entre vous a marqué mon parcours et a une place importante dans le professionnel que je suis aujourd'hui.

Je tiens tout d'abord à remercier ma future femme, Léa Lagarde, qui m'a suivi tout au long de ces études. Ensemble depuis la PACES, elle a vécu par procuration toutes mes victoires mais aussi mes défaites. Elle a toujours été présente, même dans les moments les plus difficiles et, si aujourd'hui, je conclus ces études c'est en partie grâce à son soutien. Ainsi, demain nous célébrons notre amour par les liens du mariage.

Je tiens à remercier mes parents et les personnes de ma famille qui m'ont suivi tout au long de ce parcours et qui m'ont aidé à ne pas flancher dans les moments difficiles. Aujourd'hui, je me rapproche d'eux en rentrant en Dordogne, afin de pouvoir un peu mieux veiller sur eux maintenant que je suis un professionnel de santé.

Je remercie également ma belle-famille qui a toujours su se montrer compréhensive malgré le peu de temps que j'ai pu leur accorder durant ces dernières années. Je n'aurais pas pu rêver meilleur accueil, de belles années se profilent, et j'ai hâte de pouvoir rattraper le temps perdu.

Je remercie Sophie Launay, la personne sans qui tout ce parcours n'aurait certainement pas été possible. Elle m'a donné une chance en me permettant de pouvoir travailler dès la deuxième année de faculté, ce qui m'a permis de pouvoir continuer mes études. Elle a été une magnifique opportunité pour moi avant d'être la rencontre la plus marquante de ces six dernières années. Je ne l'oublierai jamais tant elle a été et reste importante dans ma vie.

Je tiens à remercier monsieur Pascal Labrousse qui m'a accompagné tout au long de cette thèse. C'est lui qui m'a soumis l'idée de départ et je l'ai suivi jusqu'au bout. Il a su, au cours de mes études, rendre la mycologie intéressante et passionnante.

Je tiens à remercier les professeurs et les maîtres de conférences que j'ai rencontré tout au long de mes études. Chacun a influencé le professionnel de santé que je suis désormais. De par leur précision et leur exigence, ils sont chaque jour une source d'inspiration dans ma pratique d'aujourd'hui et celle du futur.

Je remercie Emmanuelle Massaloux, pharmacienne titulaire de la pharmacie de Bassillac. Elle a rendu le stage de 6^{ème} passionnant. Nous avons une vision très similaire de l'avenir de la profession et j'ai pu voir en elle une personne passionnée. Je la remercie pour ces 6 mois fantastiques et pour les années que nous avons devant nous.

Je ne peux pas conclure ses longues années d'étude sans remercier mon meilleur ami Zine. Ensemble depuis le premier jour, nous avons traversé bon nombre d'épreuves. Je suis très fier de pouvoir compter sur lui à mes côtés le jour de mon mariage, tout en imaginant toutes les belles choses qu'il nous reste à vivre.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	18
Parti 1 : La mycologie et le statut de complément alimentaire	
I. Généralités sur les champignons	21
I.1 Définition d'un champignon	21
I.1.1 Historique	21
I.1.1.1 La classification source de controverse	21
I.1.1.2 Les champignons médicinaux	23
I.1.2 Définition	24
I.1.2.1 Au sein du règne végétal	24
I.1.2.2 Au sein du règne fungi	25
I.1.3 Structure d'un champignon	25
I.1.3.1 Le thalle	25
I.1.3.2 Le sporophore	26
I.1.4 Les Eumycètes utiles en mycothérapie	29
I.1.4.1 Les ascomycètes	29
I.1.4.1.1 Définition	29
I.1.4.1.2 La reproduction sexuée	30
I.1.4.1.3 La reproduction asexuée	31
I.1.4.2 Les basidiomycètes	32
I.1.4.2.1 Définition	32
I.1.4.2.2 Reproduction sexuée	32
I.1.5 Le métabolisme fongique	33
I.1.6 Les différentes interactions des champignons avec le monde vivant	33
I.1.6.1 Le saprophytisme ou saprotrophisme	33
I.1.6.2 Le commensalisme	33
I.1.6.3 La symbiose	34
I.1.6.4 Le parasitisme	34
I.1.6.5 La pathogénicité	34
II. La mycothérapie au stade de complément alimentaire	35
II.1 Règlementation du complément alimentaire en France	35
II.1.1 Définition d'un complément alimentaire	35
II.1.2 Evolution de la réglementation	35
II.1.3 L'étiquetage	36
II.1.3.1 Rôle	36
II.1.3.2 Mentions obligatoires	37
II.1.4 Règlementation des allégations de santé	38
II.1.5 Mentions interdites	38
II.2 Mise sur le marché	39
II.3 Les risques d'effets indésirables	40
II.3.1 La responsabilité individuelle	40
II.3.2 La responsabilité des laboratoires	40
II.3.3 La responsabilité du pharmacien	41
II.4 Organisme de contrôle des effets indésirables	41
II.4.1 ANSES :	41

II.4.2 Exemple d'effet indésirable lors de la consommation de Shiitake	41
III. Différentes formes et moyens de culture	42
III.1 Culture des champignons	42
III.1.1 Histoire de la culture	42
III.1.2 Les techniques modernes de myoculture	42
III.1.3 Les limites de la culture	43
III.1.3.1 La mycorhization	43
III.1.3.2 Le climat	43
III.1.3.3 Exemple du cèpe, le parfait compromis des deux	44
III.2 Champignons sauvages	44
III.2.1 Les acheter	44
III.2.2 Les cultiver	44
III.2.3 Les ramasser	44
 Partie 2 : Les différents types de diabète	
I Définition du Diabète	48
 II Le diabète de type 1	49
II.1 Généralités	49
II.2 Physiopathologie	49
II.3 Diagnostique	49
II.3.1 Clinique	49
II.3.2 Biologique	50
II.4 Complications	50
II.5 Prise en charge et suivi	50
 III Diabète gestationnel	52
III.1 Définition	52
III.2 Physiopathologie	52
III.3 Diagnostique	53
III.4 Risques pour le fœtus	54
III.5 Prise en charge et suivi	54
 IV Le diabète de type II	55
IV.1 Les critères de dépistage	55
IV.2 Les complications	57
IV.2.1 Les complications aiguës	57
IV.2.1.1 Hypoglycémie	57
IV.2.1.2 Acidocétose	59
IV.2.1.3 Le coma hyperosmolaire	60
IV.2.1.4 L'acidose lactique	61
IV.2.2 Les complications chroniques	63
IV.2.2.1 Les microangiopathies	64
IV.2.2.2 Les macroangiopathies	65
IV.3 Antidiabétiques oraux et injectables non insuliniques	66
IV.3.1 Les biguanides	66
IV.3.2 Les sulfamides	67

IV.3.3 Les Glinides	68
IV.3.4 Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase	68
IV.3.5 Les analogues du GLP-1 (glucagon like peptide 1)	69
IV.3.6 Les gliptines (inhibiteur de dipeptidyl-peptidase-4 = DDP-4)	69
IV.3.7 Les inhibiteurs du co-transporteur du sodium-glucose de type 2 (SGLT2)	70
Partie 3 : Les champignons utiles en complément de la prise en charge du diabète	
I Améliorer la prise en charge des facteurs de risques	73
I.1 Shiitake : <i>Lentinula edodes</i>	73
I.1.1 Généralités	73
I.1.2 Taxonomie	72
I.1.3 Description	72
I.1.4 Ecologie	72
I.1.5 Propriétés et molécules d'intérêt	72
I.1.6 Intérêt dans la prise en charge du diabète	76
I.2 Maïtake : <i>Grifolia frondosa</i>	77
I.3 Reishi : <i>Ganoderma lucidum</i>	79
I.4 Champignon du soleil : <i>Agaricus blazei</i>	81
I.5 Coprin chevelu : <i>Coprinus comatus</i>	84
I.6 Laboratoires présentant des compléments alimentaires à base de champignons	86
II Améliorer la prise en charge des complications.....	87
II.1 <i>Hericium erinaceus</i>	87
II.2 <i>Cordycep sinensis</i>	90
II.3 <i>Lactarius deliciosus</i>	92
III Autres champignons présentant un intérêt dans la prise en charge du diabète	96
III.1 Chaga : <i>Inonotus obliquus</i>	96
III.2 Bolet : <i>Boletus edulis</i>	98
III.3 Pleurotes : <i>Pleurotus cornucopiae</i>	100
Conclusion	102
Bibliographie	105
Annexes	113
Sommaire	123
Serment de Galien	126
Résumé	127

Table des illustrations

Figure 1 : Carl Von Linné	21
Figure 2 : Jean Jacques Paulet	22
Figure 3 : Robert Harding Whittaker	22
Figure 4 : David Hibbett	23
Figure 5 : Alexander Flemming	24
Figure 6 : Morphologie des Macromycètes	26
Figure 7 : Les different type de pieds.....	27
Figure 8 : Les different revêtement du pied.....	27
Figure 9 : L'anneau et la volve	28
Figure 10 : Insertion des lames	29
Figure 11 : Reproduction sexuée des ascomycètes	30
Figure 12 : Reproduction sexuée des basidiomycètes	32
Figure 13 : Mentions obligatoires d'étiquetage	37
Figure 14 : Image de dermatite flagellaire induite par le Shiitake	41
Figure 15 : Elément diagnostique du diabète gestationnel	54
Figure 16 : Arbre décisionnel au diagnostic du diabète de type 2	56
Figure 17 : Complication chronique du diabète de type 2.....	63
Figure 18 : <i>Lentinula edodes</i>	73
Figure 19 : <i>Grifolia frondosa</i>	77
Figure 20 : <i>Ganoderma lucidum</i>	79
Figure 21 : <i>Agaricus blazei</i>	81
Figure 22 : <i>Coprinus comatus</i>	84
Figure 23 : <i>Hericium erinaceus</i>	87
Figure 24 : Structure moléculaire de l'Hericenone B	88
Figure 25 : Structure moléculaire de l'Erinacine A	89
Figure 26: Cordycep sinensis	90
Figure 27 : Structure moléculaire de la Cordycepine	91
Figure 28 : <i>Lactarius deliciosus</i>	92
Figure 29 : Structure moléculaire du Lycopène	94
Figure 30 : <i>Inonotus obliquus</i>	96
Figure 31 : <i>Boletus edulis</i>	98
Figure 32 : Structure moléculaire de l'Ergothionéine	99

Figure 33 : *Pleurotus cornucopiae*100

Table des tableaux

Tableau 1 : Taxonomie <i>Lentinula edodes</i>	74
Tableau 2 : Taxonomie <i>Grifolia frondosa</i>	77
Tableau 3 : Taxonomie <i>Ganoderma lucidum</i>	79
Tableau 4 : Taxonomie <i>Agaricus blazei</i>	88
Tableau 5 : Taxonomie <i>Coprinus comatus</i>	84
Tableau 6 : Taxonomie <i>Hericium erinaceus</i>	88
Tableau 7 : Taxonomie <i>Cordycep sinensis</i>	90
Tableau 8 : Taxonomie <i>Lactarius deliciosus</i>	93
Tableau 9 : Taxonomie <i>Inonotus obliquus</i>	97
Tableau 10 : Taxonomie <i>Boletus edulis</i>	99
Tableau 11 : Taxonomie <i>Pleurotus cornucopiae</i>	100
Tableau 12 : Valeur nutritionnelles des Pleurotes	101

Liste des abréviations :

ADN : acide désoxyribonucléique

Akt ou PKB : protéine kinase B

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSES : Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

AOMI : Artérite Oblitérante des Membre Inférieurs

ATP : Adénosine Triphosphate

AVC : Accident vasculaire cérébrale

AVK : antivitamine K

°C : degrés Celsius

CO₂ : dioxyde de carbone

Cu : Cuivre

CYP450 : cytochrome P450

DGCCRF : Direction Générale de Concurrence de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DDP-4 : Dipeptidyl-peptidase-4

DMSO : diméthylsulfoxyde

DT2 : diabète de type II

ECG : Electro-cardiogramme

EFSA : European Food Safety Authority

EPICES : Evaluation de la précarité et des inégalités de santé dans les centres d'examens de santé

Fe : Fer

g/L : grammes par litre

GLP-1 : glucagon like peptide 1

HAS : Haute autorité de Santé

HbA1c : hémoglobine glyquée

HLA : Human Leucocyte Antigens

HMG-CoA réductase : Hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase

HPGO : Hyperglycémie Provoqué par voie Oral

IM : intramusculaire

INSEE : institut national de la statistique et des études économiques

ISERM : Institut national de la santé et de la recherche médical

IV : intraveineuse

K : potassium

KPD : Ketosis-Prone Diabetes

LADA : Latent Auto-immune Diabetes in Adults

MT- α glucane : Maïtake α glucane

NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

NO : monoxyde d'azote

NF – κ B : Facteur nucléaire κ B

NGF : nerve growth factor

NK : Natural Killer

OMS : Organisation mondial de la santé

P : Phosphore

PCR : Polymerase chain reaction

PI3K : Phosphatidyl Inositol 3 Kinase

PTEN : Phosphatase and tensin homolog

PTP1B : Protéine Tyrosine Phosphatase 1B

QI : quotient intellectuel

SGLT2 : sodium glucose de type 2

Wnt : famille de glycoprotéine

XIII^{ème} : treizième

XIX : dix-neuf

XIV : quatorze

Zn : zinc

Introduction

La mycothérapie est un domaine qui m'a toujours intrigué. Connaissant l'homéopathie, la phytothérapie et l'aromathérapie, toutes basées en majorité sur l'utilisation des plantes, je me suis demandé très tôt s'il existait un domaine où les champignons étaient à l'honneur. Pour cela, je me suis rapproché de la médecine traditionnelle chinoise qui promeut l'utilisation des champignons, et les a même inscrits dans la pharmacopée chinoise.

Comme pour les plantes, les champignons ont de nombreuses propriétés qu'il serait intéressant de développer. J'ai fait le choix de m'intéresser à l'intérêt que certains pourraient avoir pour aider à la prise en charge du diabète de type II. Cette pathologie progresse au sein de la population et représente la forme majoritaire de diabète dans le monde. Les différentes complications, et troubles que cette maladie provoque sont nombreux. Les champignons présentent des propriétés qui pourraient améliorer la prise en charge de ces patients au quotidien.

De nos jours, au comptoir, la place des thérapies dites « Naturelles » est en plein essor. L'allopathie fait de plus en plus peur aux patients, et ils veulent se tourner vers ce qu'ils considèrent comme de la médecine douce. Cependant, la mycothérapie n'est aujourd'hui, en France, qu'au stade des compléments alimentaires et cela développe deux problématiques.

Tout d'abord, l'observance d'une cure ou de la consommation d'un complément alimentaire est d'autant plus difficile à faire respecter. Les patients pensent, à tort, que ces compléments sont sans danger et sont encore moins vigilants qu'avec leur traitement allopathique. Si beaucoup continuent de venir demander conseil à leur pharmacien ou à leur médecin, un certain nombre d'entre eux préfèrent se tourner vers les commandes sur internet. Nous nous devons, en tant que professionnels de santé, de nous tenir informés et à jour des dernières connaissances.

La deuxième problématique sur laquelle il faut être très vigilant, est la présence et l'essor très rapide d'un nouveau marché. Certes, les officines sont des entreprises commerciales où il est important de vendre, donc l'ouverture d'un nouveau marché constitue une bonne opportunité. Cependant, cela apporte son lot de responsabilités que le pharmacien doit assumer. La course au chiffre des laboratoires peut pousser à faire des économies en négligeant la qualité. Il est alors du rôle du pharmacien d'éviter de promouvoir des laboratoires dont l'intégrité est discutable.

Nous allons donc voir que la mycothérapie peut représenter l'avenir pour plusieurs raisons. La première est « la nouveauté ». De nos jours, la communication autour de la nouveauté peut très rapidement amener la mycothérapie au premier plan. Ensuite, les nombreuses

propriétés des champignons, inspirées de la médecine traditionnelle chinoise, représentent un réel argument pour l'utilisation et le conseil de ces derniers par les professionnels de santé. Pour finir, ce marché étant encore très récent, cela oblige ses acteurs à rester intègres et vigilants, ce qui est directement favorable patient.

J'ai volontairement choisi un domaine dans lequel la phytothérapie et l'homéopathie sont naturellement limitées. Il est difficile de trouver un réel intérêt à ces deux thérapeutiques concernant les maladies métaboliques. Nous allons voir que certains champignons ont un intérêt dans la prise en charge des facteurs de risques et peuvent être utilisés, en complément de l'allopathie, afin de réduire le besoin en certaines molécules. D'autres champignons permettent de prévenir les complications chroniques qui s'installent progressivement dans un diabète de type II. Cette deuxième partie peut d'ailleurs s'adresser à d'autres types de pathologies. En effet, bien qu'elles aient été ici développées exclusivement autour des conséquences du diabète, ces complications concernent aussi le système rénal, le système cardiovasculaire et l'optique. Ainsi, les indications de ces champignons peuvent être étendues à d'autres pathologies. Dans la dernière partie, nous nous intéresserons aux champignons présentant un intérêt au niveau nutritionnel ou un intérêt dans la prise en charge de l'obésité. Comme nous le savons aujourd'hui, la réussite de la prise en charge de cette maladie métabolique repose autant sur les traitements que sur la capacité du patient à améliorer son hygiène de vie. Ce terme comprenant à la fois le sport et l'alimentation, l'idée générale est de montrer que ces champignons peuvent être introduits dans un régime alimentaire, ou d'aide à la pratique sportive. C'est pour accompagner cela que j'ai décidé de les inclure.

Partie 1 : La mycologie et le statut de complément alimentaire

I. Généralités sur les champignons

I.1 Définition d'un champignon

I.1.1 Historique

I.1.1.1 La classification source de controverse

Historiquement, la classification des champignons est source de nombreuses controverses au sein de la communauté scientifique. Plusieurs classifications existent mais deux d'entre elles ont été principalement influentes et utilisées encore à l'heure actuelle : la classification de Linné de 1753 et la classification de Whittaker de 1969.

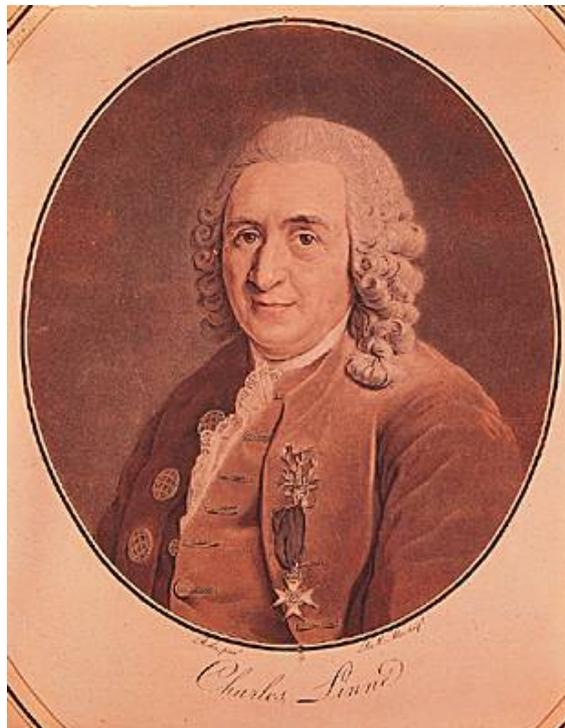


Figure 1 : Carl Von Linné (1)

Carl Von Linné est né en 1707 en Suède d'un père qui lui a transmis sa passion de la nature et de tout ce qu'elle a à offrir. Très tôt, il développe son esprit critique et ses capacités d'observation. A l'âge de vingt ans, il décide d'entreprendre des études de médecine et il débute une classification des végétaux quatre ans plus tard. C'est à lui que nous devons la nomenclature binomiale, composé d'un nom latin à deux mots et d'un nom commun dit « vulgaire ». (2)

Dans sa classification, le règne végétal comprend la classe des cryptogames à l'intérieur de laquelle se trouve l'ordre Fungi (champignon).



Figure 2 : Jean Jacques Paulet (3)

En 1795, le botaniste Jean-Jacques Paulet définit la science des champignons par le terme de « mycologie ». Par le passé, les champignons étaient décrits comme des plantes dépourvues de chlorophylle. C'est ainsi qu'il a pu être qualifié de médecin mycologue. Il est l'auteur de nombreux ouvrages et publications sur le sujet. (4)



Figure 3 : Robert Harding Whittaker (5)

Robert Harding Whittaker est un écologue et botaniste américain, il est enseignant chercheur dans plusieurs universités tout au long de sa carrière. Il a été le premier à normaliser l'utilisation des traceurs radioactifs pour l'étude des écosystèmes. C'est le premier botaniste à proposer une classification qui sépare les champignons du règne végétal. Celle-ci apparaît en 1959 et décrit cinq règnes qui sont les règnes des animaux, des végétaux, des champignons, des protistes et des monères. (6)



Figure 4 : David Hibbett (7)

David Hibbett est un professeur de biologie à l'Université Américaine Clark, se trouvant dans le Massachussetts. Il propose une classification complète du règne Fungi par une analyse phylogénique moléculaire. (8) C'est par le séquençage PCR que vont être différenciés les champignons et ainsi, ils vont pouvoir être classifiés. Cette façon de classifier le champignon a été développé grâce au développement technologique et afin de pouvoir précisément identifier les champignons même quand ces derniers sont en mauvais état, ou quand les chercheurs n'en possèdent qu'un seul morceau. Cette approche a révolutionné la classification des champignons, mais elle connaît certaines limites. La base de données est bien fournie (9) mais il reste encore de nombreux champignons à étudier, et cela prend plus de temps que de s'appuyer sur de simples ressemblances morphologiques. La deuxième limite est qu'elle n'est applicable qu'en laboratoire, c'est-à-dire qu'elle ne s'adresse pas au simple passionné de champignons qui pratique la cueillette. Les deux classifications continueront donc de coexister tant l'approche morphologique est facile à mettre en place.

I.1.1.2 Les champignons médicinaux

L'Histoire l'ayant démontré à de nombreuses reprises, les découvertes sont très souvent le fruit du hasard. La découverte d'Alexander Fleming en est le parfait exemple. En 1928, il a été le premier à isoler la pénicilline qui est une substance antibiotique provenant du *Penicillium notatum*. (10)



Figure 5 : Alexander Fleming (11)

Cette découverte fait suite à son retour de vacances durant lesquelles ses boîtes de Pétri avaient été contaminées par des champignons qui ont empêché la prolifération bactérienne prévue au départ. Le *Penicillium notatum* produit la pénicilline, antibiotique qui a été synonyme d'une réelle révolution dans la prise en charge des infections. (10)

La ciclosporine a été isolée à partir du *Tolypocladium inflatum*. C'est un immunosuppresseur qui a énormément contribué la prise en charge des greffes d'organe. Cette découverte est le fruit du laboratoire Sandoz et de ses ingénieurs Hans Peter Frey et Jean-François Borel. (12) La première utilisation de cet antibiotique a eu lieu en 1977 par le chirurgien britannique Roy Yorke Calne.

Nous pouvons également évoquer le cas de la mévastatine, chef de file des statines qui aident à la prise en charge de l'hypercholestérolémie pure (IIa), en monothérapie, ou de l'hypercholestérolémie mixte (IIb et III) en complément d'autres thérapeutiques. Elle a été isolée par les Japonais Akira Endo et Kuroda en 1973 alors que leur objectif premier était de découvrir un nouvel antibiotique. Cette statine a été isolée à partir de la culture de *Penicillium citrinum*, tandis que l'*Aspergillus terreus*, produit la Lovastatine. (13)

Ces quelques découvertes permettent de mettre en évidence l'utilisation des champignons. De nos jours, bien que l'allopathie ait pris une place quasi-totale au sein de la stratégie thérapeutique, il est important de ne pas négliger l'origine de certaines thérapeutiques.

I.1.2 Définition

I.1.2.1 Au sein du règne végétal

Les différentes classifications existantes nous offrent une diversification importante lorsqu'il s'agit de définir ce qu'est un champignon. En ce qui concerne la définition qui sera utilisée ici, j'ai choisi de les inclure dans le règne végétal car il est celui qui a longtemps été utilisé. Précédemment, trois grands règnes ont été décrits : le règne bactérien, végétal et animal. Le

règne végétal est divisé en deux embranchements : d'une part les Cryptogames et d'une autre les Spermatophytes. (14)

Les cryptogames sont des organismes dont les organes reproducteurs sont invisibles à l'œil nu. Les cellules peuvent être des procaryotes ou des eucaryotes. (15)

Les procaryotes sont des micro-organismes unicellulaires dépourvus de noyau. Leur génome, contenu dans leur acide désoxyribonucléique (ADN), est circulaire et se trouve dans le nucléoïde, une région particulière dans laquelle est présent tout le matériel génétique nécessaire à leur reproduction. Cette dernière est généralement asexuée et s'effectue par division cellulaire. Chez les procaryotes, il y a les bactéries et les cyanobactéries qui se différencient par la présence, ou non, de chlorophylle.

Les eucaryotes sont des organismes dont le noyau est séparé du reste du cytoplasme. Ils se subdivisent en organismes unicellulaires et pluricellulaires qui possèdent donc des organites. Au sein des eucaryotes cryptogames il existe les champignons et les végétaux autotrophes, caractérisés par la présence de chlorophylle. Les algues, les Bryophytes et les Ptéridophytes font partie de la catégorie des végétaux autotrophes.

Les champignons sont donc des organismes eucaryotes, uni ou pluricellulaires et dépourvus de chlorophylle. Ils se nourrissent par absorption et sont hétérotrophes pour le carbone. (9)

I.1.2.2 Au sein du règne fungi

De nos jours, dans la classification phylogénétique, les champignons appartiennent au super règne des Opisthocontes. Ce super règne contient les animaux et les champignons dits « vrais », également appelés Eumycètes. Le sous-règne des Eumycètes est divisé en 5 taxons : les Zygomycètes, les Gloméromycètes, les Chytridiomycètes et, les plus importants en ce qui nous concerne, les Basidiomycètes et les Ascomycètes. (16)

Les nombreuses controverses autour de la place des champignons dans la classification du monde vivant s'expliquent par la structure du champignon en elle-même. En effet, ces derniers ont des caractéristiques de végétaux mais également d'animaux, ce qui anime les débats depuis des décennies et a conduit à la création d'un règne propre à celui des champignons.

I.1.3 Structure d'un champignon

I.1.3.1 Le thalle

Le thalle est composé de filament très fin et ramifié dont l'ensemble est appelé mycélium. Ce dernier est la partie végétative du champignon. Ce sont des filaments de morphologie très variée, pouvant être unicellulaires ou pluricellulaires. Ils représentent la majeure partie du

champignon. Le mycélium n'est généralement pas visible chez les grands champignons car il s'enracine très profondément dans la terre pour puiser les nutriments. Le mycélium est constitué d'hyphes, petites structures cylindriques composés de filaments entourés d'une paroi tubulaire. (17)

I.1.3.2 Le sporophore

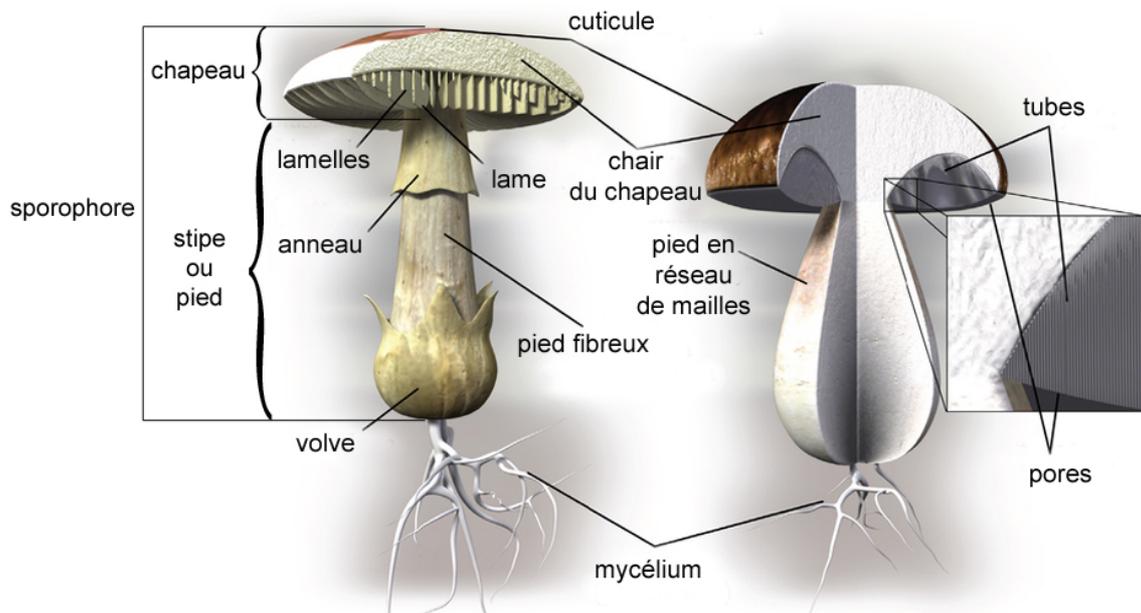


Figure 6 : Morphologie des Macromycètes (18)

Un champignon est le plus souvent un ensemble formé par un mycélium et un sporophore, même si certaines exceptions existent, et notamment chez les Ascomycètes. Le sporophore en est la partie visible tandis que le mycélium précédemment décrit en est la partie sous terraine. Toutefois, cette description ne s'applique qu'aux Macromycètes, représentés par le schéma ci-dessus, qui sont les champignons visibles à l'œil nu. Les micromycètes, qui ne sont visibles qu'au microscope, ne seront pas décrits ici.

Le sporophore, est ainsi divisé en plusieurs parties :

- Le stipe correspond au pied du champignon
- Le chapeau
- L'hyménium

Chacune de ces parties permettent de décrire les différentes familles et espèces auxquelles appartiennent les champignons. Cela est essentiel lorsque la cueillette est une activité quotidienne pour éviter les intoxications et indigestions.

I.1.3.2.1 Le stipe

Le stipe se différencie par sa forme qui peut être cylindrique, radicaire ou bulbeux, entre autres. Il peut également se différencier par sa position, à savoir centrée, excentrée ou absente, ou encore sa consistance, qui peut être fibreuse ou grenue. Sa liaison avec le chapeau, à savoir qu'il peut être séparable ou non, avec voile partiel ou non est un autre facteur de différenciation. Enfin, la base du stipe peut elle aussi être caractéristique, car elle présente une volve, ou non, et avec une consistance particulière, qui est tout aussi importante dans la description de l'espèce.

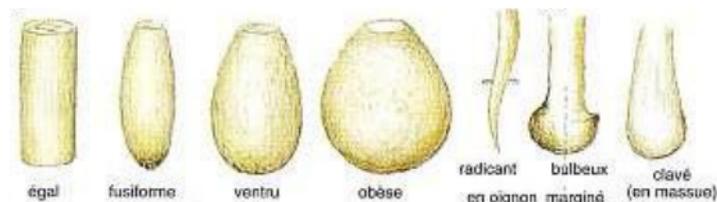


Figure 7 : Les différents types de pieds (19)

La couleur et le revêtement du pied sont également des caractéristiques importantes car elles peuvent varier selon les espèces, mais aussi au sein de la même espèce.

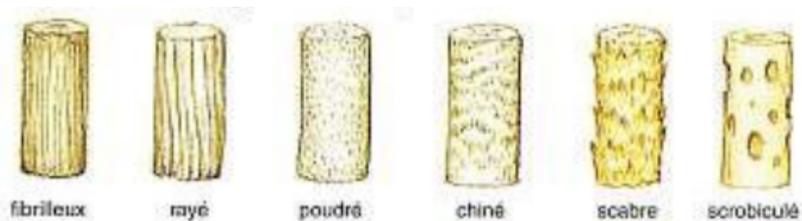


Figure 8 : les différents revêtements du pied (19)

Deux éléments importants se trouvent sur le pied et sont visibles à l'œil nu, la volve et l'anneau. Leurs différentes formes et leur présence sont caractéristiques de Familles et d'Ordres importants. La volve et l'anneau sont essentielles dans la mise en place de la clé de détermination en Annexe 1.

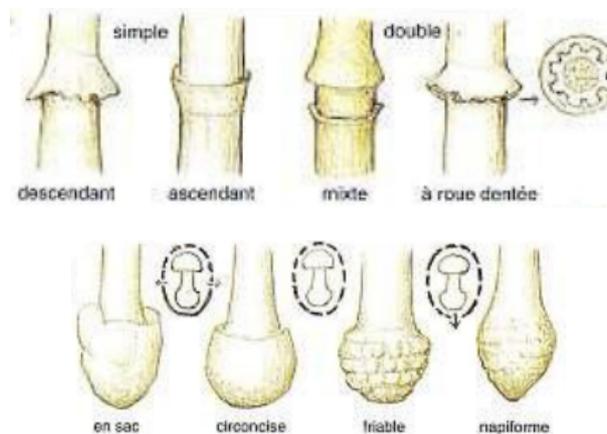


Figure 9 : Les différents types d'anneaux et de volves (19)

I.1.3.2.2 Le chapeau

Les caractéristiques du chapeau sont :

- Sa forme : convexe, campanulée, plate, déprimée, mamelonnée...
- Sa taille
- Sa couleur : variable avec l'âge du champignon et son exposition
- Son revêtement : écailles, mèches, fibres, flocons, glabre...
- Sa cuticule : sèche, visqueuse ou hygrophane, elle peut être séparable du chapeau et elle peut ne recouvrir qu'une partie du chapeau
- Sa marge : uniforme, enroulée, convexe, ridée, striée...
- Sa chair : odeur, gout, couleur...

Le chapeau est un élément très variable et peut être source de nombreuses erreurs dans la détermination. Une connaissance poussée de cet élément et une observation minutieuse sont nécessaires à l'utilisation de celui-ci dans la clé de détermination. Les éléments comme la taille, la couleur, le revêtement et la cuticule sont trop dépendants de l'environnement pour ne se baser que sur ces données.

I.1.3.2.3 L'hyménium

L'hyménium contient les spores, et il est ainsi la partie la plus importante pour la reproduction. Il peut se trouver sous le chapeau ou sur le chapeau. Il apparait sous de nombreuses formes et est un point essentiel dans la détermination de la Famille et de l'Ordre des champignons. L'hyménium peut être en lames, en plis, en aiguillons, en tubes ou encore interne. Au sein des champignons à lames, l'insertion de celui-ci au pied du champignon est aussi déterminante dans la classification. Les lames peuvent être libres, adnées, décurrentes ou encore échançrées.

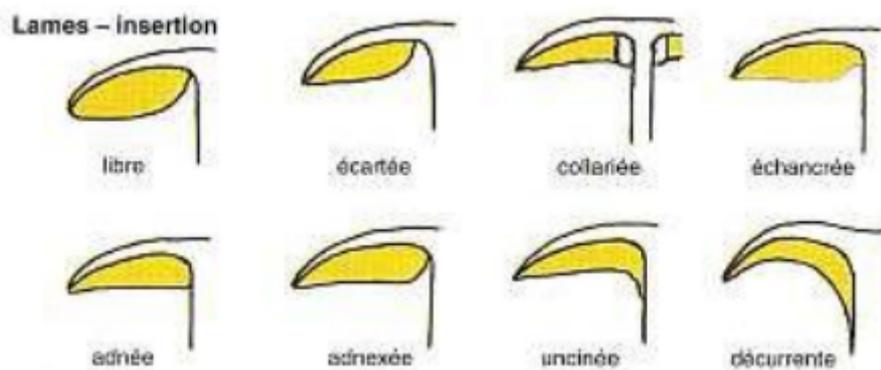


Figure 10 : insertion des lames (19)

Les lames diffèrent également par leur couleur. Elles portent les spores dont la couleur est invisible à l'œil nu. Il faut bien faire la différence entre la couleur des lames, macroscopique, et la couleur de la sporée.

I.1.4 Les Eumycètes utiles en mycothérapie

I.1.4.1 Les Ascomycètes

I.1.4.1.1 Définition

Les Ascomycètes sont des champignons supérieurs caractérisés par la présence d'asques contenant des ascospores. Les asques sont de forme cylindrique ou globuleuse, et contiennent les spores par puissance de deux, à savoir huit de façon générale même si cela peut être quatre ou deux. (15)

Dans cette division de champignons, nous retrouvons les levures, utilisées dans l'alimentation (boulangerie et alcool), mais aussi la morille, la truffe ou la pézize, dans un autre registre de la gastronomie. Comme cité auparavant, le *Penicillium*, ainsi que des moisissures pathogènes, sont également des Ascomycètes.

I.1.4.1.2 La reproduction sexuée

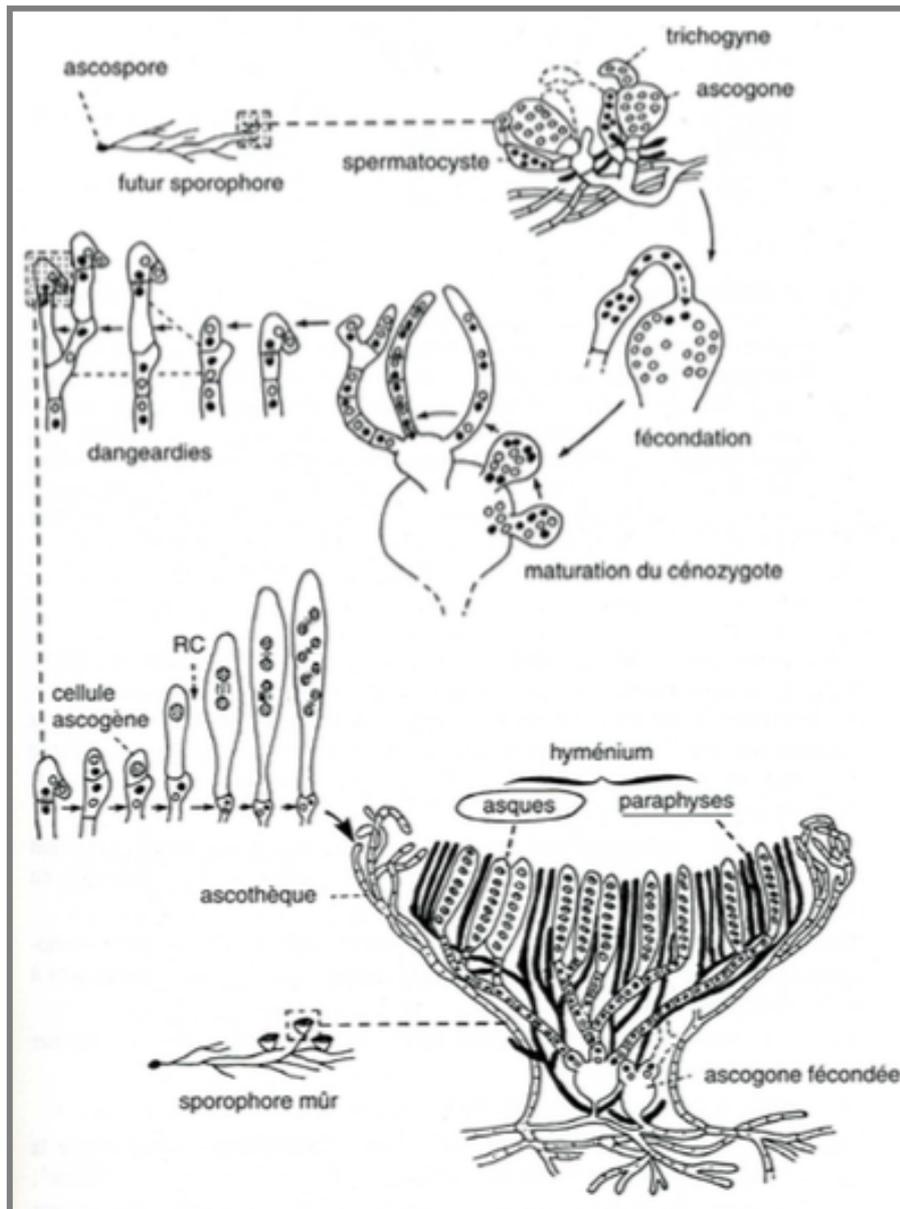


Figure 21 : reproduction sexuée de *Pyronema omphalodes* (Petite Pézize) (20)

Pour les espèces les plus primitives comme le *Pyronema omphalodes*, les gamètes produits sont individualisés (= spermatis), ils sont produits par le gamétocyste mâle autrement dit, le spermatocyste. (20) L'ascogone possède en son sommet un filament allongé, le filament capteur (= trichogyne), lui permettant de capter les spermatis. Il va y avoir libération de spermatis captées par le trichogyne et elles vont s'apparier avec l'ascogone. Le plus souvent, il y a fusion directe entre le trichogyne et le spermatocyste. Les noyaux mâles passent directement dans le gamétocyste femelle, c'est la trichogamie. Les noyaux mâle et femelle se rapprochent les uns des autres et fusionnent pour former des dicaryons, il y a alors la formation d'un zygote plurinucléé dicaryotique (= cénozygote), dont le volume augmente au fur et à mesure de sa maturation. Le cénozygote s'étend pour former des

filaments à l'intérieur desquels migrent les dicaryons. Simultanément, les hyphes mycéliens haploïdes, provenant du pied de l'ascogone, se multiplient pour former, des paraphyses (filaments stériles à rôle nutritif), et une enveloppe protectrice nommée ascothèque. (20) À l'intérieur de l'ascothèque, il y a un allongement des filaments par multiplication, et mitose conjuguées des noyaux des dicaryons formant des hyphes dicaryotiques. À l'intérieur, les hyphes ascogènes dicaryotiques sont surmontés des asques, en plus de minces filaments allongés qui sont les paraphyses. (20)

Pour les espèces les plus évoluées, on va avoir une surévolution (cas des Morilles, Truffes), c'est la périttogamie ou hétérothallisme. La reproduction sexuée qui est la rencontre et la fusion de 2 filaments haploïdes, issus de spores différentes forment un mycélium dicaryotique, c'est la périttogamie (perittos = inhabituel, et gamos = mariage). (20) Il n'y a donc pas d'individus mâle et femelle, ni de sexualité au sens classique du terme. La spermatie est captée par le trichogyne.

I.1.4.1.3 La reproduction asexuée

La reproduction asexuée est prédominante et responsable de l'expansion rapide de ces champignons. Elle s'effectue par bourgeonnement dans des conditions optimales, c'est-à-dire en présence de sucre et de minéraux. Dans ce cas, c'est une mitose qui s'effectue, la cellule mère donne alors deux cellules filles. C'est le mode de multiplication prédominant chez les Ascomycètes. Cette reproduction se fait par bourgeonnement de sporocystes spécialisés appelés phialides, ce qui va donner des spores uninucléées appelées conidies (*conis* = poussière). Généralement les phialides sont groupées à l'extrémité de pédoncules nommés conidiophores, ce qui facilite la dispersion des conidies. (20) Le bourgeonnement de phialides donne un nombre illimité de spores, et augmente donc la dispersion de l'espèce.

Les appareils conidiogènes sont très diversifiés et permettent la reconnaissance d'espèces qui se multiplient uniquement par voie asexuée. Chez certaines espèces pathogènes, il existe une multiplication végétative par fragmentation du mycélium en articles à parois épaissies. Parfois, il y a des cas de régression, le spermatocyste ne peut plus s'accoler au trichogyne. Les noyaux du gamétocyste femelles (présents dans l'ascogone) s'apparient entre eux, il y a alors formation d'un dicaryon, c'est l'autogamie, c'est le cas chez les *Penicillium*. (20)

I.1.4.2 Les Basidiomycètes

I.1.4.2.1 Définition

Les Basidiomycètes représentent un vaste embranchement de Macromycètes, où les champignons peuvent être classés selon des critères morphologiques tels que la forme du pied et du chapeau, ou encore la couleur des spores. C'est à partir de ces critères que la clé de détermination plus ou moins précise en Annexe 1 est mise en place. (21)

Le nom de Basidiomycète vient du fait que les spores se forment sur des basides. Ces dernières sont des cellules spécialisées portant les stérigmates, sur lesquels se trouvent les basidiospores. (15) C'est au niveau de l'appareil reproducteur que cette catégorie se différencie des Ascomycètes. Leur mycélium étant cloisonné, ce sont des Septomycètes.

Les Basidiomycètes sont considérés comme les champignons les plus évolués. Nombre d'entre eux sont connus du grand public pour leurs propriétés gustatives et leur comestibilité. En revanche, certains peuvent être pathogènes et sont connus des agriculteurs en tant qu'agent de la rouille et du charbon.

I.1.4.2.2 Reproduction sexuée

La reproduction sexuée donne une cellule à l'intérieur de laquelle se produit directement la méiose, ce qui entraîne la production de spores haploïdes situées à l'extrémité des stérigmates afin d'être dispersées par le vent. (15)

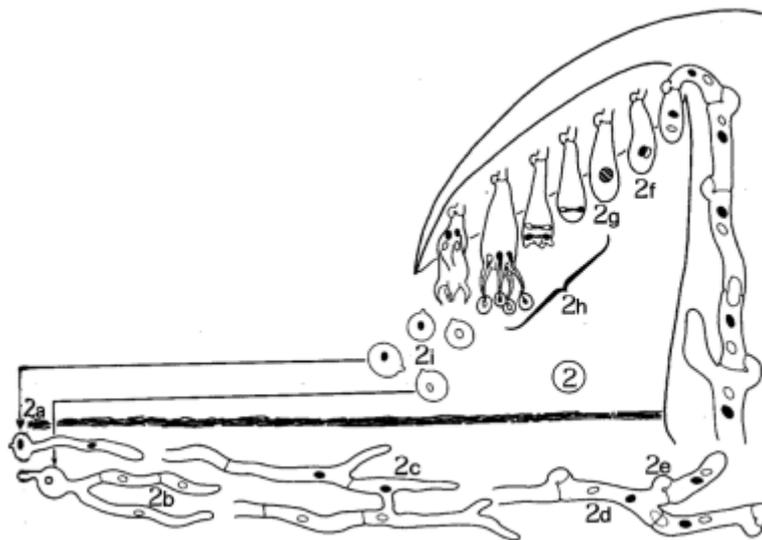


Figure 32 : reproduction sexuée des basidiomycètes (22)

Des mycéliums haploïdes se développent dans le sol. La fusion entre deux filaments de sexes différents lors de la maturité physiologique de chacun forme des filaments binucléés. Cela permet l'édification d'un carpophore. Dans les lamelles, les méioses induisent la formation de basidiospores puis le cycle recommence. (22)

I.1.5 Le métabolisme fongique

Le métabolisme est un élément fondamental propre à chaque être vivant. Les champignons se nourrissent par absorption et, grâce à leurs enzymes, réussissent à fabriquer deux types de métabolites : les métabolites primaires et secondaires. (23)

Les métabolites primaires sont des éléments essentiels à la survie du champignon, mais aussi à sa croissance et à sa reproduction. Ce sont les acides aminés, les polysaccharides et les acides gras. Ils sont identiques pour tous les champignons.

Par opposition, les métabolites secondaires sont spécifiques et permettent de s'adapter à l'environnement. Les pénicillines en sont un parfait exemple. Cependant, il est à noter que ces métabolites peuvent être autant utiles pour l'Homme que toxiques. (24)

Ainsi, le métabolisme et la diversité des métabolites produits par les champignons expliquent leur utilisation très diversifiée. S'ils sont utiles pour les humains, il n'en est pas moins le cas pour l'environnement. En effet, des scientifiques ont réussi à mettre en évidence le fait que le champignon *Aspergillus tubingensis* était capable de dégrader le polyuréthane. (25) Ainsi, de du fait de leurs métabolites et de leurs actions sur l'environnement, les bienfaits des champignons peuvent être extrapolés aux plantes.

I.1.6 Les différentes interactions des champignons avec le monde vivant

I.1.6.1 Le saprophytisme ou saprotrophisme

Le saprophytisme, ou saprotrophisme, est la capacité qu'ont les champignons de décomposer la matière organique dite « morte » ou en état de décomposition pour se nourrir. Ces champignons sont, avec les bactéries, les premiers décomposeurs de matière organique. (23) Leur rôle dans le maintien de la structure des sols est essentiel, car ils transforment la matière organique en matière minérale. L'humus est la couche supérieure du sol, plus communément appelée la « terre ». Elle est entretenue par la décomposition de matière organique des animaux, bactéries et champignons. Ces derniers sont un maillon indispensable dans le cycle du carbone et représentent un motif d'espoir écologique grâce à leur capacité à capter le dioxyde de carbone (CO₂).

I.1.6.2 Le commensalisme

Le commensalisme est la capacité du champignon à se servir de son hôte comme support. C'est une posture temporelle ou définitive qui profite au champignon mais qui ne nuit pas à l'hôte et ne lui apporte aucun bénéfice. (23) Le champignon va se nourrir grâce à l'hôte, et la survie de l'hôte et du commensal sont indépendantes.

I.1.6.3 La symbiose

La symbiose (ou encore le mutualisme) conduit à la mycorhization chez les végétaux. Cela intervient quand un champignon entretient une relation symbiotique avec les racines du monde végétal. Dans ce système, le champignon utilise le sucre produit par la photosynthèse, et les plantes se servent du réseau mycélien pour augmenter leur capacité d'absorption des nutriments en augmentant la surface dans laquelle elle les puise. (23) Cela permet au champignon de se développer et à la plante de s'accommoder et de répondre au mieux à des situations de stress. C'est ici que réside la principale différence avec le commensalisme : dans ce cas de figure, il existe un véritable bénéfice mutuel.

I.1.6.4 Le parasitisme

Les champignons peuvent attaquer leurs hôtes et être responsables de multiples dégâts à plusieurs niveaux. (23) En effet, plus de 70% des maladies des végétaux sont imputables aux champignons. Ceux-ci peuvent conduire à la destruction des cultures, et ont donc un impact économique important dans le monde actuel. Souvent, leur éradication est impossible car leur cycle de transmission d'un hôte à l'autre est très compliqué à définir. Un exemple de parasitisme est la maladie « charbon nu du blé » et est causé par *Ustilago nuda* ou *Ustilago tritici*.

I.1.6.5 La pathogénicité

La pathogénicité est due à la production de toxines par les micromycètes. Ce sont des mycotoxines, au sein desquelles il y a, entre autres, les aflatoxines, l'ochratoxine A, la patuline, les fumonisines. La plupart sont chimiquement stables, se déposent sur les aliments et sont ingérées par les consommateurs (animal ou humain). (26)

La pathogénicité peut aussi être due à la toxicité de certains macromycètes. Prenons l'exemple de l'Amanite tue-mouche, *Amanita muscaria*, sa toxicité est due à son ingestion par le consommateur. Ce champignon contient du muscimole, un alcaloïde responsable de sa toxicité. Dans un premier temps le patient aura des troubles psychiques avec des hallucinations et une désorientation importante. Ensuite, le patient passe une période de torpeur et peut tomber dans le coma. (27)

II. La mycothérapie au stade de complément alimentaire

II.1 Règlementation du complément alimentaire en France

II.1.1 Définition d'un complément alimentaire

Selon le ministère des solidarités et de la santé, les compléments alimentaires sont (28) *« des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique »*.

Ils se présentent sous des formes galéniques diverses et variées et sont destinés à être pris par voie orale. Toutefois, ce ne sont pas des médicaments car ils n'ont pas de propriétés thérapeutiques et ne préviennent ni ne guérissent les maladies. Donc, malgré leur ressemblance, il est important de ne pas les considérer au même titre qu'un médicament. Les compléments alimentaires possèdent de nombreux composants qui viennent compléter une alimentation normale. Parmi les plus consommés il est possible de citer les minéraux, avec le magnésium en chef de file, et les vitamines avec la vitamine C. La commercialisation de ces substances doit être une garantie que leur utilisation est sans danger pour la santé. De plus, de même que les médicaments, les nutriments employés dans la fabrication de compléments alimentaires sont disponibles sous forme d'une liste exhaustive disponible dans l'arrêté du 9 mai 2006 issu du décret n°2006-352. (28) Les compléments peuvent contenir des nutriments, des plantes, des substances chimiques définies (sans activité pharmacologique mais avec une activité physiologique reconnue), de la gelée royale ou d'autres substances traditionnelles, mais également tous les additifs et conservateurs autorisés dans l'industrie alimentaire.

II.1.2 Evolution de la réglementation

Malgré le fait qu'ils ne soient pas reconnus comme des médicaments, les compléments alimentaires sont régis par une réglementation particulière et stricte. Précédemment, nous avons évoqué le fait que les substances utilisées soient listées. Nous allons maintenant voir que les précautions pour la sûreté des compléments alimentaires sont inspirées de celles du médicament, dans le but de préserver la santé des consommateurs, malgré qu'elles soient simplifiées pour permettre un commerce dynamique.

L'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail) émet un avis auprès du Ministère chargé de la consommation sur l'utilisation de nouvelles substances telles que les fibres, les acides aminés et les plantes. (29) En 2012, un projet a été adressé à la Commission Européenne pour harmoniser la législation des pays européens, et pour définir une liste commune recensant les substances utilisables comme

compléments alimentaires. La vente des compléments alimentaires se fait sans ordonnance et est largement répandue. En effet, les pharmacies sont un lieu de vente évident mais, d'autres commerces tels que les grandes surfaces, les magasins spécialisés dans la diététique et les sites internet peuvent en proposer au public. Ces espaces de vente ont fleuri ces dernières années, en parallèle avec la démocratisation du sport, notamment du fitness, et de la promotion des physiques qui y sont associés. Les commandes sur internet doivent être faites avec prudence. En effet, le ministère des Solidarités et de la Santé insiste sur le fait que, depuis 2013, la vente de médicaments sur internet est encadrée par un décret, mais que ce n'est pas le cas des compléments alimentaires. Il n'est donc pas possible de garantir leur qualité de composition et d'innocuité. Leur provenance et leur authenticité restent également inconnues lors de commandes en ligne.

II.1.3 L'étiquetage

II.1.3.1 Rôle

L'étiquetage des produits peut être un premier signe du sérieux, ou non, du laboratoire. En analysant les informations présentes, le pharmacien peut déjà se prémunir de certaines falsifications, mais cela peut aussi démontrer d'éventuelles négligences qui peuvent repousser les consommateurs. Ainsi, connaître les mentions obligatoires permet d'éviter les confusions et assure une première sécurité pour les consommateurs. Le rôle de l'étiquetage est de fournir des informations précises pour le consommateur, de lui permettre de comparer les produits et/ou de se renseigner directement sur les propriétés du complément proposé. Enfin, il ne doit pas comporter de fausses informations et il est interdit de le présenter comme un médicament même si, nous le verrons, les limites restent subtiles et floues.

II.1.3.2 Mentions obligatoires

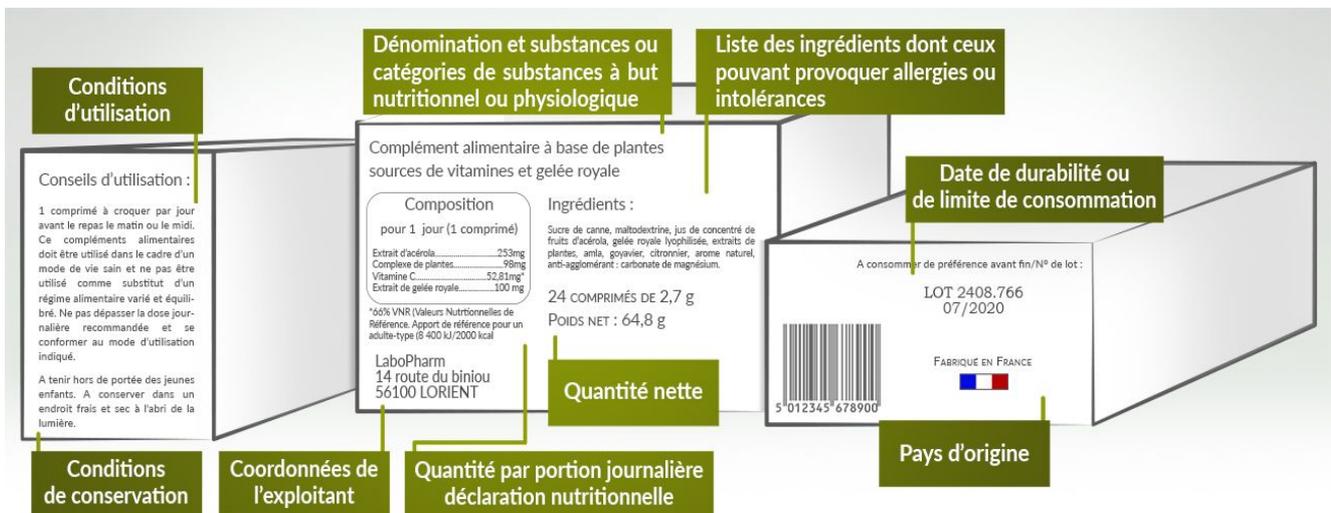


Figure 43 : Exemple des mentions obligatoires d'étiquetage (30)

La législation sur les mentions obligatoires est applicable à tout le territoire européen pour harmoniser les échanges entre les différents pays. Les mentions obligatoires sont : (31)

- Le nom des nutriments ou substances présentes
- La liste des ingrédients, et la portion journalière recommandée
- Les allergènes, avec un avertissement sur le dépassement de la dose indiquée
- Une mention qui informe que les compléments ne se substituent pas à une alimentation variée et équilibrée
- La date limite de consommation, et les conditions de conservation
- Le nom, la raison sociale et l'adresse du fabricant ainsi que le pays de provenance des matières premières.
- Un avertissement pour qu'il soit tenu hors de portée des enfants

Un exemple d'étiquetage et le bilan des mentions obligatoires se trouvent en **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** et Annexe 3.

II.1.4 Réglementation des allégations de santé

« Est considéré comme une allégation de santé tout message ou toute représentation non obligatoire en vertu de la législation qui affirme, suggère ou implique l'existence d'un lien entre une denrée alimentaire ou l'un de ses composants et la santé. »

(Article 2 du règlement n°1924/2006). Le règlement (CE) 1924/2006 fait la distinction entre trois types d'allégations de santé, faisant l'objet de procédures et dispositions distinctes :

- Les allégations faisant référence à la réduction d'un facteur de risque de maladie, relevant de l'article 14.1.a.
- Les allégations faisant référence au développement et à la santé infantiles, relevant de l'article 14.1.b »

Une allégation de santé est un message qui trompe le consommateur en affirmant une relation entre le complément alimentaire et la santé de celui-ci. Les allégations de santé ne doivent pas apparaître sur l'étiquetage. (31) Cette définition a pour limites une certaine liberté d'interprétation sur ce que supposent les termes « suggère » ou « implique », ceux-ci étant sujets à une interprétation subjective propre à chacun. Ainsi il est parfois difficile de prouver l'existence d'une allégation de santé lors de la commercialisation de certains produits. Aujourd'hui, la communication autour des produits est essentielle sur le plan financier et commercial. Il existe, cependant, des allégations autorisées. En effet, le 16 mai 2012, la commission européenne a autorisé des allégations de santé dites « génériques ». Elles sont spécifiques à un produit, valables pour l'ensemble de l'Union Européenne, au nombre de 222 et consultables en anglais sur le site de la Commission Européenne. Cela implique que certains laboratoires jouent avec les limites de cette règle pour se mettre en avant. Souvent, il n'est nécessaire que de sous-entendre un bienfait pour que l'esprit du consommateur le valide. C'est le cas, par exemple, pour la dénomination « alicament » qui sous-entend que le complément alimentaire a des propriétés médicamenteuses.

II.1.5 Mentions interdites

Les mentions interdites regroupent les fausses allégations ou celles qui induisent en erreur, c'est-à-dire que les allégations citées plus haut sont interdites mais que ce ne sont pas les seules.

D'après le site gouvernemental de la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes), il est interdit de : (32)

- Faire état de propriétés de prévention, de traitement ou de guérison de maladies humaines
- Faire référence au rythme ou à l'importance de la perte de poids

- Faire référence aux recommandations émises par un médecin ou un professionnel de santé déterminé
- Laisser penser qu'un régime alimentaire équilibré et varié est insuffisant ou que le consommateur court un risque en ne consommant pas le complément alimentaire

Les fabricants se munissent d'équipes de communication spécialisées afin de ne pas dépasser les allégations de santé, tout en gardant un message suffisamment implicite. De plus, comme il est interdit d'afficher sur la boîte quelconque message promotionnel, des commerciaux, qui sont formés à la promotion du produit, visitent les pharmacies et les cabinets médicaux afin de promouvoir la qualité ainsi que l'utilité de leurs produits. Cette démarche a pour but de voir apparaître les produits sur des prescriptions en complément de thérapeutiques, ou encore de faire en sorte que leurs produits deviennent des conseils associés et qu'ils représentent une réelle alternative.

II.2 Mise sur le marché

La procédure de mise sur le marché d'un complément alimentaire est beaucoup plus simplifiée que pour les médicaments. En effet, ils ne sont pas soumis à une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Il suffit de faire une demande auprès de la DGCCRF puis, cet organisme examine les contrôles effectués sur la composition, comme pour tout autre produit.

L'ANSES joue, tout de même, un rôle important car les compléments alimentaires à base de champignons et de plantes présentent un risque important au vu de leur marketing et donc de leur consommation. Cette agence a donc mis en place une liste de champignons autorisés pour l'utilisation sous forme de complément alimentaire, qu'il est possible de retrouver sur le site de la DGCCRF. Cependant, ces organismes ne considèrent pas que cela soit toujours suffisant, donc ils évaluent chaque demande au cas par cas.

Du fait qu'il n'y ait pas besoin de demande d'AMM, le fabricant n'a pas d'obligation de fournir les études scientifiques sur les propriétés de son produit. Il peut se contenter de s'appuyer sur les publications déjà existantes. « L'industriel est responsable de la conformité des compléments alimentaires mis sur le marché avec les dispositions réglementaires en vigueur, tant en matière de sécurité que d'information du consommateur » (source : anses.fr). Au-delà de la conformité, l'importance est donnée à l'information au consommateur. Comme évoqué auparavant dans les informations sur l'étiquetage, les allégations autorisées sont disponibles sur une liste consultable sur le site de la Commission Européenne.

II.3 Les risques d'effets indésirables

« La dose fait le poison »

Citation : Paracelse, médecin

« Tout est poison, rien n'est poison, tout est une question de dose »

Citation : Claude Bernard, médecin physiologiste.

Il est difficile pour le consommateur de trouver une source fiable quand il s'agit d'effets indésirables. Le pharmacien représente, donc, un élément essentiel dans la prévention de ceux-ci, du fait de sa responsabilité d'information et de vigilance lors de la dispensation de médicaments, y compris de compléments alimentaires.

II.3.1 La responsabilité individuelle

En premier lieu, comme toute thérapeutique, l'un des principaux risques à la consommation de compléments alimentaires est l'excès. En effet, une consommation incontrôlée pourra provoquer des effets indésirables importants et cela indépendamment même de la provenance, de l'authenticité et de la bonne foi du fournisseur. Cet excès peut prendre différentes formes : d'une part, par la prise trop importante d'un même complément et, d'autre part, par la prise concomitante de deux compléments contenant les mêmes substances. A l'heure actuelle, avec la diversité des fournisseurs, certains clients peuvent avoir tendance à penser que la prise de deux compléments de marques différentes aura de meilleurs effets, alors qu'au contraire, cela n'est pas le cas et peut être dangereux. Ainsi, en première ligne d'information, il est nécessaire d'avoir un étiquetage qui se doit d'être clair et qui est très cadré comme décrit précédemment, puis viennent ensuite les conseils du professionnel de santé.

II.3.2 La responsabilité des laboratoires

Outre la mauvaise observance d'une cure, il existe d'autres paramètres pouvant entraîner des effets indésirables à prendre en compte. En France, les compléments alimentaires ne sont pas contrôlés au même titre que les médicaments. C'est au laboratoire de s'assurer de la qualité de leur produit et que ce dernier respecte les normes en vigueur. Il lui incombe donc de ne pas tromper son consommateur et d'assurer la sécurité de son produit. Aujourd'hui, de nombreux éléments de communication ont été développés afin de réduire les coûts de fabrication et de générer plus de profits. Par exemple, le plus récent est le principe du « totum » qui sous-entend que l'entièreté de la plante est utilisée et mise en gélule. Ici, le laboratoire ne précise pas que les plantes ont des propriétés mais que ces dernières dépendent de la partie de la plante utilisée. Ceci est un exemple de tromperie au

consommateur, car selon ce principe, les parties utiles des plantes sont diluées avec des parties utilisées mais pas riches en composés actifs.

De plus, il est nécessaire de préciser que certains compléments alimentaires ont un étiquetage qui renseigne uniquement sur la teneur en plantes, souvent sous forme d'extraits secs, alors que d'autres ont fait le choix de préciser la teneur en molécules actives des plantes utilisées. Cette deuxième option est bien plus intéressante pour le consommateur et va à l'encontre du « totum ». Souvent, cela s'accompagne d'une meilleure qualité du produit, mais aussi d'un coût plus élevé.

II.3.3 La responsabilité du pharmacien

Nous avons vu que chaque maillon de la chaîne a sa part de responsabilité dans la prévention et la gestion des effets secondaires. Il est donc nécessaire de préciser celle du pharmacien. Il est de notre devoir de garder un certain niveau d'exigence sur nos connaissances. Qu'elles soient acquises ou à acquérir, les connaissances fondamentales ne doivent pas être oubliées mais surtout, elles doivent être étoffées. Comme l'a évoqué un intervenant de la Cerp en 5^{ème} année : « Le pharmacien est le seul professionnel de santé ouvert 24h/24 et 7j/7, sans rendez-vous et avec un minimum d'attente. » Cela sous-entend que le pharmacien doit toujours donner le conseil juste et approprié dans tous les domaines à la personne qui se présente. Il n'est pas obligé de tout savoir, mais il ne peut pas ne pas s'informer.

II.4 Organisme de contrôle des effets indésirables

II.4.1 ANSES

Lors de la survenue d'effets indésirables, le consommateur doit se rapprocher d'un professionnel de santé. Que ce soit un médecin ou un pharmacien, celui-ci doit l'aider à faire un lien de causalité entre le complément alimentaire et ses symptômes. Si cela est avéré, le professionnel doit alors le déclarer à l'ANSES, l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. (33)

II.4.2 Exemple d'effet indésirable lors de la consommation de Shiitake

Le Shiitake ou *Lentinula edodes* est un Basidiomycète poussant sur le bois des Fagacées. Il est présent en Extrême Orient, et il est utilisé au Japon et en Chine comme complément alimentaire lors des chimiothérapies, des radiothérapies et des chirurgies, pour mieux supporter leurs effets secondaires. En Europe, ce n'est pas un médicament car il n'a pas d'AMM et il n'en fait pas l'objet à ce jour. Cependant, sa réputation a traversé les frontières, et il est reconnu comme ayant des propriétés contre certains cancers, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie ou encore comme stimulant sur le système immunitaire.

Depuis 2014, l'ANSES a eu de nombreux signalement d'effets secondaires dont le plus important est l'atteinte cutanée appelé dermatite flagellaire ou encore dermatite shiitaké. L'organisme rapporte que, depuis 2018, les intoxications ne cessent d'augmenter. D'après le rapport d'étude de toxicovigilance n°2021-AUTO-0058, cela arrive lorsque le champignon est consommé, mais qu'il n'a pas été suffisamment cuit au préalable. Il précise que cela est sûrement dû à la forte consommation de lentinan, qui est le bêta-glucane présent dans le Shiitaké et qui est thermolabile. (34)



Figure 54 : Image de dermatite flagellaire induite par le Shiitake (34)

III. Différentes formes et moyens de culture

La mycothérapie propose, aujourd'hui, une grande variété de champignons. La plupart du temps, ils sont cultivés, mais les connaisseurs avertis peuvent les trouver dans la nature. Cependant, dans leur environnement naturel, même si les champignons absorbent beaucoup de nutriments, ils peuvent également être concentrés en métaux toxiques ou radioactifs s'ils sont prélevés au mauvais endroit. Cela met en avant l'importance de s'informer et d'actualiser régulièrement ses connaissances.

« Il faudra surtout se méfier des champignons qui poussent près d'une étoffe moisie, de métal rouillé ou d'un trou de serpent. »

Citation : Claude Bernard, médecin physiologiste.

III.1 Culture des champignons

III.1.1 Histoire de la culture

Les champignons sont cultivés depuis l'Antiquité partout dans le monde. Rapidement, la question de cultiver les champignons comestibles s'est posée. Cependant, certains d'entre-eux ont besoin de réaliser des symbioses pour se développer. Les champignons de Paris ont été cultivés pour la première fois en 1650. Un cultivateur remarqua que ces champignons se développaient sur le fumier utilisé pour ses cultures. Il a développé cette culture, et a ensuite revendu ces champignons aux restaurants parisiens. (36) Par la suite, au château de Versailles sous Louis XIV, vers 1670, des essais ont été réalisés par ensemencement de fumier avec « la partie blanche du champignon ». Avec l'humidité de la région parisienne cela fut une réussite. C'est au XIX^{ème} siècle que les caves sont devenues le lieu de culture prioritaire. En effet, elles présentent l'avantage d'avoir une température et une hygrométrie faciles à maîtriser. En 1845, ce moyen de culture a été décrit dans « le bulletin de la société d'horticulture de Paris ». Par la suite, les cultivateurs ont dû déménager au nord de Paris à cause de l'avènement du métro parisien. (36) En Asie c'est le Shiitaké et la Volvaire, ou *Volvariella Volvacea*, qui furent principalement cultivés depuis le XIII^{ème} siècle. Pour ce faire, des trous dans les branches ou les rondins de bois étaient faits, ces trous étant ensuite ensemencés par le blanc de champignon. Cette méthode s'est ensuite exportée en Afrique et notamment en Côte d'Ivoire. Toutes les méthodes utilisées à cette époque en Chine sont relatées dans le « Wang Zhen Nong Shu » écrit par Wang Zhen.

III.1.2 Les techniques modernes de mycoculture

A notre époque, le rendement est très souvent le maître mot des méthodes de culture. La culture du champignon s'est donc adaptée à cela. Cependant, l'industrie est confrontée à certaines limites qui seront expliquées dans la partie des champignons non cultivables. De

nos jours, les caves ont été remplacées par de grands hangars dans lesquels sont disposés, sur différents étages, des milieux de culture composés de grandes poches contenant tous les substrats de cultures. Ces sacs sont remplis de particules de paille, de bois, de riz ou encore du fumier ensemencé du champignon souhaité. (37) Dans ces hangars la température est parfaitement contrôlée et cela permet la culture tout au long de l'année indépendamment des saisons. La température est comprise entre 10 et 20°C selon les saisons. Cette marge a été étudiée pour minorer le coût énergétique tout en garantissant la qualité du produit.

L'hygrométrie, autrement dit l'humidité, est de ce fait maintenue à 100% tout au long de l'année et ne dépend plus des aléas climatiques. C'est une donnée essentielle pour la pousse des champignons. Cette condition est maintenue grâce à une brumisation constante.

La récolte est facile, elle se fait sur des périodes bien précises qui sont au nombre de 4 à 5 par an. Le rendement varie selon les espèces de 10 à 35% de la culture globale. Pour une pousse optimale, chaque paramètre est à adapter en fonction de l'espèce cultivée car chacune a ses propres caractéristiques.

III.1.3 Les limites de la culture

III.1.3.1 La mycorhization

La truffe, ou *Tuber Melanosporum*, n'est pas cultivable, car son développement nécessite une mycorhization avec un chêne truffier ou un noisetier selon les espèces. Le seul moyen d'en cultiver est donc de cultiver d'abord ces grands arbres avant de tenter d'obtenir des truffes. Cependant, de nombreux autres paramètres dépendant directement des conditions climatiques sont à prendre en compte. C'est pour cela que la production de truffe reste modeste et que le prix de ce champignon est excessivement élevé. (38) Cette problématique est aussi retrouvée dans la culture du lactaire délicieux et du bolet des pins, ou *Boletus Pinophilus*, qui se mycorhize avec le Pin sylvestre.

III.1.3.2 Le climat

La culture de la morille, ou *Morchella*, est rendue difficile par l'extrême fragilité de ce champignon. Il pousse au mois d'avril, dans un climat doux, ce qui est très aléatoire en France. Certains cultivateurs s'y risquent malgré tout, sous serres, avec des résultats restant aléatoires. (38)

III.1.3.3 Exemple du cèpe, le parfait compromis

Les cèpes, ou *Boletus Edulis*, sont connus pour leurs propriétés gustatives largement appréciées. Ils sont utilisés en grande quantité dans la gastronomie française et surtout dans la région du Sud-Ouest, où ils sont majoritairement ramassés. Les enjeux autour de la découverte d'un « kit » de mycélium qui permettrait leur culture sont alors colossaux. (38) Ces champignons regroupent parfaitement les deux problématiques citées plus tôt. En effet, le cèpe nécessite la mycorhization mais pas seulement, puisqu'il pousse difficilement dans des bois non entretenus, envahis de ronces ou de lierre. De plus, il n'apprécie pas les forêts de plantations, et se mycorhize à des arbres bien développés. En plus de la mycorhization, les conditions nécessaires à son développement sont très exigeantes. Selon l'espèce, la pousse se fait entre septembre et octobre, avec des conditions d'humidité élevées, mais aussi avec la nécessité d'une différence de température entre le jour et la nuit, à savoir des journées douces et des nuits fraîches. (38)

III.2 Champignons sauvages

III.2.1 Les acheter

Avant d'acheter un champignon, il est nécessaire de savoir l'identifier correctement et d'en connaître sa provenance. Il est préférable d'éviter les champignons qui viennent de l'Est de l'Europe et favoriser les circuits courts. En effet, les champignons absorbant également les déchets, il a été décelé du Césium 137 dans les champignons provenant des alentours de Tchernobyl. (39) Certaines espèces cultivables sont faciles à trouver, qu'elles soient en conserve ou sous un autre conditionnement. Pour ce qui est des espèces non cultivables, elles sont trouvables sur les marchés partout en France durant leur période de pousse.

III.2.2 Les cultiver

Les « kits de culture » ont fleuri ces dernières années sur le marché du champignon. Ils permettent d'obtenir différentes espèces de champignons et sont disponibles sur catalogues, en jardinerie ou sur commande. Les plus communs sont les pleurotes, ou *Pleurotus*, les Shiitake, ou *Lentinula Edodes*, et les champignons de Paris, ou *Agaricus Bisporus*. En France, la société Champi-pousse propose la livraison. Un exemple de kit de culture du Shiitake se trouve en Annexe 4.

III.2.3 Les ramasser

La plupart des champignons poussent naturellement à certaines périodes de l'année dans leur environnement. Leur recherche et leur ramassage est une activité qui peut animer les weekends de certains amateurs de champignons expérimentés. Cependant, elle n'est pas sans danger et nécessite de la rigueur. Les confusions sont nombreuses et peuvent avoir de petites conséquences comme des diarrhées et une intolérance, mais aussi des

conséquences beaucoup plus graves pouvant aller jusqu'à la mort. Il existe tellement de confusions possibles que certains champignons comestibles ont été classés comme non comestibles pour éviter les erreurs. C'est notamment le cas du Tricholome colombette, qu'il n'est pas recommandé de consommer, car le risque de confusion avec le Tricholome blanc, toxique, est trop important.

Partie 2 : Les différents types de diabète

I. Définition du Diabète

Le diabète est une maladie chronique conduisant à une hyperglycémie chronique. Cela est dû à un défaut de sécrétion d'insuline ou à une inefficacité de celle-ci. (40) L'insuline est une hormone produite par les cellules β des ilots de Langerhans pancréatique. Avec le glucagon, ce sont les principales hormones responsables de la régulation de la glycémie. La glycémie correspond à la concentration de sucre dans le sang, et l'insuline est produite pour réguler cette concentration. A l'inverse, les cellules α des ilots de Langerhans produisent du glucagon qui est la principale hormone hyperglycémiant. (41) L'insuline augmente la captation périphérique du glucose par les muscles et les tissus adipeux. Elle inhibe la production de glucose par le foie. Aujourd'hui il existe trois types principaux de diabète qui sont le diabète de type I, le diabète de type II et le diabète gestationnel.

Ils se différencient principalement par leur rapport à l'insuline. Dans le diabète de type I, il existe un déficit insulinaire presque total, alors que dans le diabète de type II c'est une insulino-résistance des récepteurs qui s'installe avec le temps. Le diabète gestationnel est une forme très particulière car il intervient lors de la grossesse et peut devenir chronique ou se répéter uniquement pendant les grossesses, voir ne pas se répéter du tout. Il est assimilé au diabète de type II car c'est une insulino-résistance qui est en cause et que son évolution, si elle est négative, est le diabète de type II. (42)

Les cibles de ces différents types de diabète sont bien distinctes. Le diabète de type I concerne plutôt les jeunes enfants et adolescents, même s'il peut y avoir des patients chez qui il se manifeste à l'âge adulte. A l'inverse, le diabète de type II concerne les adultes. (42)

II. Le diabète de type I

II.1 Généralités

Le diabète de type I représente 10% des cas de diabète. (43) C'est la forme la plus courante chez l'enfant et l'adolescent. Chez l'adulte, il est d'abord diagnostiqué comme un diabète de type II avant d'être corrigé. Il existe trois types de diabète de type I différents qui sont le diabète de type 1A auto-immun et pouvant être inflammatoire, le diabète de type 1B idiopathique, non auto-immun aussi appelé KPD (Ketosis-Prone Diabetes) et le diabète LADA (Latent Auto-immune Diabetes in Adults) qui correspond à un diabète de type 1A tardif.

II.2 Physiopathologie

C'est au niveau pancréatique que se fait la production d'insuline. Ce sont les cellules β des îlots de Langerhans qui assurent sa production. L'insulite est l'accumulation de lymphocyte T et B au niveau des îlots. Dans le diabète de type I c'est la présence d'auto-anticorps dirigé contre les cellules β des îlots de Langerhans qui sont responsable de leur destruction. (44) Les signes du diabète apparaissent quand il ne reste plus que 10 à 20% de cellules fonctionnels. Il est dit de ce diabète qu'il est insulino-dépendant, du fait de la diminution massive de production de l'insuline. Les facteurs intervenant dans le développement de cette maladie ne sont pas complètement connus. Le facteur génétique est évoqué mais la concordance du diabète de type 1A chez les jumeaux homozygotes ne dépasse pas les 50%. D'autres pistes sont évoquées, telles qu'une altération de la réponse immune et des facteurs environnementaux comme la période scolaire ou les saisons (passage hiver/été). (45) Le diabète peut se déclencher à la suite d'une difficulté de la vie. De nombreux témoignages relatent que le déclenchement du diabète est intervenu après la perte d'un proche, ou la séparation des parents lorsque le patient était enfant. (46)

II.3 Diagnostique

II.3.1 Clinique

En clinique, nous avons des signes précoces du diabète de type I. Dans un premier temps, le patient présente une polydipsie, polyphagie, polyurie, un amaigrissement important avec fonte musculaire et une fatigue ressentie comme un manque d'énergie. (47) Si la prise en charge est tardive, ou si la personne ne reconnaît pas le besoin de celle-ci, les symptômes peuvent rapidement évoluer et présenter un risque pour le pronostic vital. Cela se manifeste par des douleurs abdominales, une perte d'appétit, des somnolences avec troubles de la vue. (48) L'acidocétose est la conséquence la plus grave d'un retard dans la prise en charge. En clinique, elle se manifeste par une odeur fruitée de l'haleine, une respiration rapide et un

trouble de la conscience pouvant entraîner un coma. Elle met en jeu le pronostic vital car elle provoque un œdème cérébral qui peut aboutir à la mort. (48)

II.3.2 Biologique

Le plus souvent la recherche biologique fait suite à une hospitalisation induite par les signes cliniques décrits précédemment. En cas de diabète, le principal marqueur est la glycémie qui est supérieure à 1,26 gramme/Litre de sang. D'autres marqueurs peuvent être recherchés tels que l'hémoglobine glyquée ou le dosage du peptide C. Un bilan lipidique peut également être réalisé, ou encore un typage HLA (Human Leucocyte Antigens) pour rechercher les auto-anticorps dirigés contre les cellules du pancréas. De façon générale, la triade maigreur, cétose et l'âge inférieur à 35 ans, le tout associé à une glycémie supérieure à 1,26g/L suffisent au diagnostic. (48)

II.4 Complications

Le diabète de type I est la forme de diabète qui cause le plus de complications qui peuvent prendre différentes formes :

- Rénale
- Oculaire (cécité)
- Pied diabétique
- Maladie cardiovasculaire
- Mort prématurée
- Complication métabolique : acidocétose : acidose sévère, respiration rapide, urine acide, hypovolémie et hypotension. (48)

II.5 Prise en charge et suivi

Le traitement repose en priorité sur l'insulinothérapie. Il existe 5 types différents d'insulines à usage thérapeutique. (48) Il existe donc une multitude de protocoles, avec la possibilité de les adapter au mieux au patient. Au début, le patient nécessite un suivi régulier afin d'adapter son traitement et, par la suite, les rendez-vous pourront être espacés dans le temps. Quand le patient fait la démarche de prendre rendez-vous chez un diabétologue, ce qui n'est pas toujours le cas, il aura, en plus de ses rendez-vous, une ou plusieurs séances d'éducation thérapeutique avec une infirmière spécialisée dans cette pathologie. Cela lui permettra de comprendre sa maladie, d'être rassuré sur les thérapeutiques mises en place, et éduqué sur le suivi et l'autocontrôle. Dans le diabète, cette dernière notion est plus importante que dans toutes les autres maladies et nécessite une attention particulière de la part des professionnels de santé. La responsabilité du patient dans l'observance et le suivi de l'évolution de sa maladie est primordiale. Il doit se sentir concerné par cela.

L'insulinothérapie n'est pas la seule chose qui compte dans sa prise en charge et il doit en être conscient. L'activité physique est importante pour réduire les doses d'insuline et favoriser un bon équilibre métabolique. Cependant, elle nécessite une surveillance particulière et une préparation précise. Les deux règles principales sont de ne jamais être à jeun et d'avoir un moyen de faire remonter son taux de glycémie en permanence avec soi.

III. Diabète gestationnel

III.1 Définition

Selon l'OMS, « *Le diabète gestationnel se caractérise par la survenue, au cours de la grossesse, d'une hyperglycémie, c'est-à-dire d'une élévation de la concentration de glucose dans le sang au-dessus des valeurs normales, mais à des valeurs inférieures à celles conduisant à poser le diagnostic de diabète.* »

La tolérance au glucose est altérée et la glycémie à jeun varie à des valeurs proches du diabète. L'évolution peut être favorable dès la fin de la grossesse mais, il peut aussi évoluer en diabète de type II. Au cours de leur vie, l'enfant et la mère auront plus de chance de développer un diabète de type II. Les femmes concernées présentent un risque accru de complication pendant la grossesse et lors de l'accouchement. Il est donc très important que le diagnostic soit précoce pour une meilleure prise en charge. Pour cela, à la différence des autres types de diabètes, il ne faut pas attendre l'apparition des symptômes. (42)

III.2 Physiopathologie

Les mécanismes de l'insulinorésistance qui se développent au cours de la grossesse sont pour l'instant plutôt méconnus. Cependant, il existe des facteurs hormonaux qui peuvent induire une insulinorésistance. Dès l'implantation du trophoblaste, les hormones modifient le métabolisme des nutriments pour aider le fœtus à croître. Une alimentation régulière doit rapidement être initiée pour éviter les hypoglycémies entre les repas et alimenter continuellement le fœtus. (49)

Au cours de la deuxième moitié de la grossesse :

- Le placenta est capable de sécréter des œstrogènes par aromatisation des androgènes fœtaux. Ces hormones ont de faibles propriétés anti-insuliniques.
- L'hormone lactogène placentaire augmente tout au long de la gestation, au-delà de son rôle de suppléance de la fonction ovarienne pour la production de progestérone, elle induit une insulinorésistance.
- Le foie produit la transcortine qui est augmentée lors de la grossesse, cela induit l'augmentation de la production de cortisol. Cette hormone est, de loin, l'hormone la plus diabétogène et, en fin de grossesse elle est de 2,5 fois la normale.

De nombreuses recherches continuent d'être menées.

III.3 Diagnostique

La recherche d'un diabète gestationnel est systématique et obligatoire de la 24^{ème} semaine à la 28^{ème}, mais il peut être indiqué tout au long de la grossesse si la personne présente un profil à risque ou en cas d'apparition d'une macrosomie à l'échographie. (50) Les profils à risque concernent l'âge puisque plus la femme est âgée, plus il existe une chance de diabète latent ou déclenché par la grossesse. Il concerne également les personnes en surpoids ou en obésité présentant une prise de masse importante pendant la grossesse. Les antécédents familiaux de diabète ou de macrosomie (nouveau nés de plus de 4kg) peuvent aussi justifier ce suivi et constituent des profils à risques.

Le dépistage se fait par HPGO (Hyperglycémie Provoquée par voie Orale). Elle consiste à administrer 75 grammes de glucose par voie orale, puis 3 mesures de glycémie sont réalisées, à 0, 1 et 2 heures. Les valeurs doivent être interprétées selon la figure 1 qui suit. (50) Lorsque le diabète est diagnostiqué pour la première fois lors de la grossesse, il est possible de faire la différence entre un diabète préexistant et un réel diabète gestationnel. En effet, il est possible que la femme en question soit diabétique de type II et que sa découverte ait été fortuite, suite aux différents contrôles lors de la grossesse. La deuxième possibilité est un réel diabète gestationnel survenu lors de la grossesse.

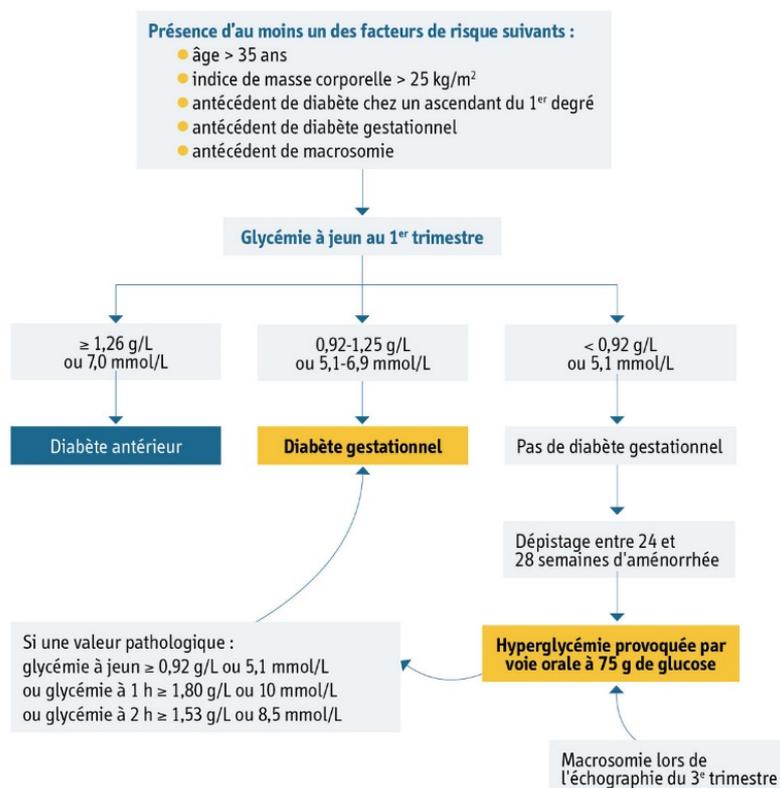


Figure 65 : Elément diagnostique du diabète gestationnel (51)

III.4 Risques pour le fœtus

Ce type de diabète peut entraîner des conséquences graves s'il n'est pas, ou mal, pris en charge. Le risque principal est la macrosomie pouvant mener à la césarienne d'urgence et à une prématurité. Au-delà de tous les soucis que peuvent induire la prématurité, l'enfant aura ensuite un risque d'obésité et de diabète de type II accru. Dans des cas extrêmes, cela peut conduire à la mort du fœtus *in utero*. (52)

III.5 Prise en charge et suivi

Comme pour tous les patients diabétiques, l'auto-contrôle de la glycémie est primordial. Il doit être réalisé 4 à 6 fois par jour. A cela s'ajoute des consultations médicales bimensuelles et une coopération entre les différentes spécialités médicales qui doivent rapidement se mettre au service de la patiente. Souvent, une coopération entre le gynécologue, l'endocrinologue et le généraliste est mise en place afin de définir les objectifs et la marche à suivre pour les réaliser. (53) Généralement, la prise en charge repose sur la diététique et l'activité physique. Si les contrôles ne sont pas à la hauteur des attentes, la mise en place d'une insulinothérapie sera envisagée. L'écoute et la bienveillance du pharmacien ont une place primordiale dans cette situation tant sur le plan technique que psychologique. Le matériel sera, dans la majorité des cas, nouveau pour le patient et son utilisation peut être difficile au départ. C'est à ce moment que la technique entre en jeu et que des explications claires et complètes seront nécessaires. Sur le plan psychologique, il est de notre responsabilité d'être à l'écoute des craintes et des doutes de la patiente.

IV. Le diabète de type II

IV.1 Les critères de dépistage

Le diabète de type II est une pathologie qui peut longtemps rester asymptomatique et qui fait évoluer les complications chroniques de façon très discrète. Le dépistage précoce est extrêmement important et représente un enjeu majeur pour une meilleure prise en charge et ce, depuis de nombreuses années déjà. L'HAS, ou Haute Autorité de Santé, propose des protocoles de dépistages qui seront décrits par la suite, afin de prévenir au mieux cette maladie. L'INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) considère que « 20 à 30% des adultes diabétiques ne sont pas diagnostiqués ». (54) Dans le même temps, Santé Publique France nous informe qu'en 2020, « plus de 3,5 millions de personnes sont traitées pour un diabète ». L'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques), dans une revue (Annexe 5), chiffre le coût de la prise en charge d'un patient diabétique à 5 000 euros par an, en moyenne. Pour conclure, s'il ne faut pas parler de santé rentable, il est important de connaître ces chiffres pour comprendre les enjeux du dépistage du diabète. (54)

Pour la suite, il est important de rappeler les symptômes de l'hyperglycémie : fatigue, polyurie, polyphagie, polydipsie, perte de masse inexpliquée, irritabilité et étourdissement.

Les recommandations de l'HAS (Haute Autorité de Santé) :

L'HAS recommande le dépistage du diabète de type II (ou DT2) chez les plus de 45 ans asymptomatiques dans les cas suivants :

- Surpoids, obésité et sédentarité,
- Antécédent de diabète familial, de diabète gestationnel, macrosomie,
- Hypertension artérielle,
- Dyslipidémie,
- Traitement pouvant induire un diabète (corticoïdes, antipsychotiques ...),
- Glycémie à jeun entre 1,1 g/L et 1,26g/L = stade prédiabétique,
- Un score EPICES de précarité supérieure à 30 (Annexe 6).

Le score EPICES, ou Evaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé, est indicateur qui permet d'évaluer la précarité d'une personne en tenant compte plusieurs facteurs multidimensionnels.

Le dépistage décrit par la suite est recommandé tous les 3 ans, voire chaque année en cas de prédiabète ou de présence d'un ou plusieurs facteurs de risques.

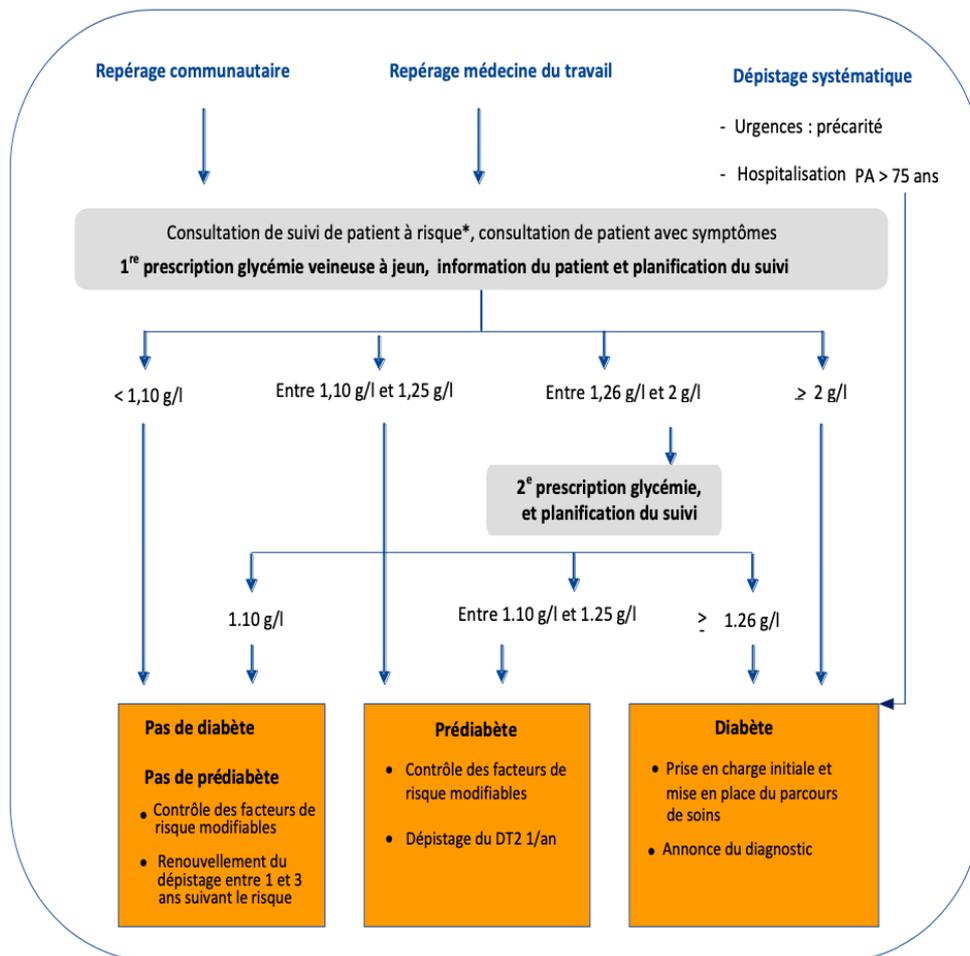


Figure 76 : Arbre décisionnel au diagnostic du diabète de type II (51)

Le dépistage repose essentiellement sur la mesure de la glycémie veineuse à jeun au sein de la population asymptomatique décrite précédemment. Pour calculer la glycémie, cela nécessite 8h de jeûne en amont. Dans les cours dispensés à la faculté, le dépistage est réduit à « 2 glycémies à jeun supérieures à 1,26 g/L » mais, pour être plus précis, notons que la lecture de la glycémie se fait comme suit :

- Si glycémie > à 2 g/L chez un patient symptomatique d'hyperglycémie : diabète confirmé.
- Si $1,26 < \text{Glycémie} < 2 \text{ g/L}$, cela nécessite une deuxième glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L.
- Si $1,10 < \text{Glycémie} < 1,25 \text{ g/L}$, c'est une hyperglycémie à jeun et cela nécessite un suivi éducatif pour prévenir un diabète futur : stade du prédiabète.
- Glycémie < 1,1 g/L, résultat normal et nécessitant une réévaluation tous les 1 à 3 ans en fonction des facteurs de risque.

Ce test est très performant car il associe une fiabilité, une simplicité et une sécurité à l'indispensable acceptation qui est un atout très important pour les tests de dépistages. Ce n'était, par exemple, pas le cas du dépistage du cancer de la prostate par toucher rectal qui rendait la population assez réfractaire. (54)

Lorsque le diagnostic est confirmé, le médecin généraliste a une place importante auprès du patient car c'est, la plupart du temps, lui qui effectue le diagnostic et, même si ce n'est pas le cas, il sera le responsable du suivi du traitement et du patient. De plus, il n'est pas automatique de prendre rendez-vous avec un endocrinologue. Le rôle du médecin généraliste est donc central pour rassurer le patient et le mettre dans les meilleures dispositions. Une fois que le diabète est avéré, le patient doit subir un examen complet regroupant :

- Une mesure du poids, de la taille et de l'IMC (Indice de Masse Corporelle),
- Un examen du cœur et des vaisseaux (pouls et tension),
- Un examen neurologique.

L'objectif est de rechercher les comorbidités qu'il faut traiter ou prévenir, mais aussi les complications qui peuvent déjà être présentes en cas de dépistage tardif. Le pharmacien joue un rôle central dans l'éducation du patient. C'est une éducation à deux volets dont le premier concerne la prévention des comorbidités qui peuvent rendre difficile la prise en charge du patient. Pour cela, il est important d'expliquer les bases de l'alimentation et de l'hygiène de vie, ainsi que de prévenir les addictions comme le tabac et l'alcool, entre autres. Le deuxième volet concerne l'éducation thérapeutique du patient en lui expliquant les enjeux de la bonne observance de son traitement. Pour cela, il est important de préciser le rôle de chaque thérapeutique en place et de l'initier à l'autosurveillance avec le matériel adéquat.

IV.2 Les complications

Dans cette partie, nous allons voir que le risque le plus fréquent associé au diabète est l'hypoglycémie, mais c'est surtout dû au fait que le mécanisme soit facile à expliquer. Certains patients craignent l'utilisation de l'insuline, justement à cause de ce risque. Cependant la plupart des complications, qu'elles soient aiguës ou chroniques, sont belles et bien dûes à l'hyperglycémie.

IV.2.1 Les complications aiguës

IV.2.1.1 Hypoglycémie

Il n'est pas possible de parler de diabète sans parler d'hypoglycémie. L'insulinothérapie est le principal facteur responsable d'hypoglycémie et elle est, de ce fait, plus fréquente chez les

diabétiques de type I. (54) Cependant le patient diabétique de type II prend souvent des sulfamides hypoglycémisants et des glinides qui sont les principaux hypoglycémisants pour cette population. L'hypoglycémie est une complication qui a de nombreuses possibilités ; elle peut être bénigne si elle est reconnue tôt, ou elle peut aller jusqu'au coma hypoglycémique. Les signes cliniques sont périphériques et centraux. Les signes cliniques périphériques, au niveau cardiaque et circulatoire, sont la tachycardie et les palpitations. Au niveau musculaire, il y aura des crampes, des tremblements et une asthénie. D'un point de vue extérieur, nous pouvons observer et sentir des mains moites, des sueurs et une pâleur de la personne en hypoglycémie. Les signes cliniques centraux sont, d'abord, la faim, l'angoisse et des difficultés de concentration. Elles peuvent aller jusqu'aux troubles de la conscience, de la vision et du langage. Si la situation se prolonge, il y aura des troubles moteurs qui aboutiront à un coma. (54)

Au-delà des causes déjà citées précédemment, d'autres facteurs peuvent conduire à une hypoglycémie. En effet, un changement dans les habitudes alimentaires (alcool), ou les habitudes de vie par une activité physique intense, peut perturber l'équilibre glycémique.

Il est important d'éduquer le patient dès la découverte de son diabète et, en priorité, dans la prise en charge, sur le risque que représente l'hypoglycémie. Pour cela, il faut lui expliquer les signes qui ont été décrits, mais aussi le protocole de resucrage. (54) Il est important qu'un patient diabétique ait toujours du sucre rapide sur lui afin de l'ingérer en cas de signes reconnus par lui-même pour éviter l'escalade d'effets néfastes de l'hypoglycémie.

Quand le patient en arrive au coma, il est important de reconnaître rapidement l'hypoglycémie, d'une part parce que cela peut avoir de graves conséquences au niveau neurologique, mais d'autre part parce qu'un resucrage rapide permet souvent de résoudre le problème et le patient peut se réveiller en sursaut comme si rien ne s'était passé.

Un coma hypoglycémique est confirmé si la triade de Whipple est respectée : (54)

- Glycémie veineuse basse,
- Signes neuroglucopéniques,
- Correction des symptômes avec le resucrage.

La prise en charge de ce coma repose sur l'injection de soluté de réhydratation. L'injection en intraveineuse de G 30% (un sérum glucosé hypertonique), renouvelable si besoin. Le glucagon en IV (intra-veineuse) ou en IM (intra-musculaire) peut aussi être utilisé mais il présente des limites selon l'origine de l'hypoglycémie. Il est efficace quand l'hypoglycémie est induite par l'insulinothérapie, mais cela s'avère inefficace quand l'alcool, l'exercice physique ou les sulfamides/glinides en sont la cause. (54) Dans tous les cas, au réveil, un apport de glucides sera poursuivi par voie orale.

IV.2.1.2 Acidocétose

L'acidocétose est une complication qui survient surtout dans le diabète de type I, mais les diabétiques de type II peuvent aussi la subir en cas de stress intense ou, encore, en cas de nécessité d'instaurer l'insulinothérapie. En effet, les personnes diabétiques de type II sont, la plupart du temps, traitées par antidiabétiques oraux et n'ont pas besoin d'une insulinothérapie. Malgré cela, elle peut être nécessaire en cas de diabète très déséquilibré ou en cas d'événement comme celui décrit ici.

a) Physiopathologie

L'acidocétose est la conséquence d'une profonde carence en insuline. Cela provoque une hyperglycémie sanguine, du fait que le sucre ne rentre plus dans les cellules et notamment celles du foie. Le foie « pense » alors que la personne est en hypoglycémie alors que c'est tout le contraire. Les corps cétoniques sont produits pour apporter l'énergie au cœur et au cerveau en cas de carence en glucides. L'accumulation de corps cétoniques provoque une importante acidose métabolique. L'élimination urinaire de corps cétoniques entraîne celle du potassium et du sodium, ce qui augmente la déshydratation et le trou anionique. Le trou anionique est la balance entre les ions positifs et les ions négatifs. Son altération montre une perturbation de l'équilibre hydroélectrolytique dans le plasma, et met ici en évidence une acidose. L'acétone s'accumule au niveau sanguin et est lentement éliminée par la respiration. (55)

b) Diagnostic

Le diagnostic de l'acidocétose repose alors sur différents critères :

- Une acidose métabolique importante avec un trou anionique augmenté,
- Une hyperglycémie importante,
- Une déshydratation avec une hypokaliémie et hyponatrémie,
- Une cétonurie et une glycosurie importantes,
- Odeur cétonique de l'haleine.

Les signes cliniques sont proches de ceux d'une hyperglycémie. Il est donc possible d'observer des nausées, des vomissements ou des douleurs abdominales. La déshydratation provoque une hypotension avec une tachycardie réflexe. L'acidose provoque une respiration particulière appelée dyspnée de Kussmaül et se caractérise par une respiration accélérée et profonde pour éliminer l'excès d'acide. La fièvre n'est pas un signe d'acidocétose. Si elle n'est pas prise en charge, elle peut entraîner un œdème cérébral, provoquant un coma voire la mort. (55)

c) Prise en charge et prévention

La prise en charge se fait à l'hôpital, et repose sur : (55)

- Le traitement de la déshydratation : sérum physiologique IV à 0,9%,
- La prise en charge de l'hypokaliémie : elle dépend du déficit et consiste à rajouter du potassium dans la perfusion de sérum physiologique,
- La prise en charge de l'hyperglycémie : injection d'insuline,
- La prise en charge de l'acidose : les corps cétoniques doivent diminuer si l'insuline est suffisante, ce qui est censé normaliser le pH. Si le pH est toujours inférieur à 7 une heure après l'initiation de la prise en charge, il peut être envisagé d'injecter des bicarbonates (HCO_3^-).

La prévention repose sur l'éducation du patient. L'autocontrôle glycémique est très important, ainsi que les injections d'insuline. La différence entre les insulines peut être compliquée à comprendre pour le patient. Il est, parfois, difficile de faire la différence entre une insuline retard et une insuline rapide et donc de comprendre l'importance de bien suivre les protocoles prescrits. Il est, donc, important que la personne connaisse les besoins de son corps, les complications en cas de mauvaise observance et les signes de chaque complication possible.

IV.2.1.3 Le coma hyperosmolaire

L'état hyperosmolaire est une décompensation du diabète provoquant une hyperglycémie très importante. Il y aura une hyperosmolarité avec une déshydratation mais avec une absence de corps cétoniques. Ici, le taux d'insuline permet d'en éviter la production. La diurèse osmotique provoquée n'est pas compensée par une hydratation normale. Le coma hyperosmolaire est un trouble qui évolue en silence et qui se manifeste tardivement, ce qui explique sa forte mortalité (>20%) en comparaison à l'acidocétose (<1%). (56) Les facteurs déclenchants sont des infections ou d'autres affections médicales mettant à mal un organisme déjà fragile. Cela peut, aussi, être lié à la mise en place de médicaments altérant la tolérance au glucose (glucocorticoïdes) ou qui favorisent l'élimination d'eau (diurétique), mais aussi la mauvaise observance du traitement et la surveillance glycémique. Les signes cliniques sont, dans un premier temps, la polyurie avec une déshydratation (jusqu'à 10L de déficit) et ainsi une désorientation avec trouble de la conscience, ainsi qu'une perte de masse importante. (56) Le diagnostic repose sur une hyperglycémie bien plus importante que dans le cas de l'acidocétose, puisque nous parlons de plus de 6 g/L de sang contre 2,55 g/L de sang. L'absence de dyspnée, d'haleine cétonique et de corps cétoniques dans les différents contrôles sanguins et urinaires permet de différencier les deux complications et d'adapter la prise en charge. (56) L'hospitalisation est urgente et les objectifs sont de

corriger la déshydratation, l'hyperglycémie et, si besoin, l'hypokaliémie. Ici, beaucoup de fonctions vitales sont perturbées lors de la prise en charge et l'évolution de chacune d'entre elles est suivie par des prélèvements sanguins et des relevés de constantes vitales. Le traitement évolue tout le long de la prise en charge.

IV.2.1.4 L'acidose lactique

L'acidose lactique est un trouble qui peut prendre différentes formes, et trois types ont été décrits :

- L'acidose lactique de type A : elle survient en cas d'ischémie et c'est celle dont le diagnostic est le moins favorable.
- L'acidose lactique de type B : elle survient lors d'une affection systémique (cancer ou hypoxie tissulaire locale) et lors d'ingestion de médicaments tels que la metformine. Son pronostic est moins inquiétant.
- L'acidose D-lactique : c'est un lactate particulier car il est produit par les bactéries du système digestif en excès puis absorbé. Le lactate n'est pas métabolisable par l'organisme car la lactate déshydrogénase ne métabolise que les L-lactates et il va donc s'accumuler.

Dans le diabète de type II, c'est donc l'acidose de type B qui se produit. C'est une accumulation d'acide lactique qui provoque une acidose métabolique. Elle survient, le plus souvent, lorsque la metformine est associée à des médicaments contre-indiqués ; c'est le cas, par exemple, des produits de contraste qui nécessitent un arrêt de 4 jours de metformine. Elle peut aussi être due à un défaut d'élimination lors d'une insuffisance rénale ; son action peut être perturbée par une insuffisance hépatique, une insuffisance cardiaque ou un alcoolisme sous-jacent. C'est un trouble rare mais la mortalité est estimée à 50%. (57) Les symptômes de cette complication sont les crampes musculaires, l'asthénie, les diarrhées, les nausées, les vomissements, ainsi que des douleurs abdominales et thoraciques. A cela s'ajoutent les troubles neurologiques de confusion, les difficultés d'élocution, l'ataxie pouvant aller jusqu'au coma voire la mort. La prise en charge est urgente et l'hospitalisation est indispensable. L'administration de tampon de bicarbonate et l'élimination de la metformine sont les premières actions. Par la suite, la prise en charge des causes, qu'elles soient rénales ou autres, sera adaptée aux besoins du patient. La prévention est difficile puisqu'elle repose sur l'hygiène de vie, l'observance et la vigilance à chaque instauration de traitement. Il est important que les professionnels de santé encadrant ces patients prennent les dispositions nécessaires de prévention lors du changement de traitement ou à l'instauration d'un traitement quel qu'il soit, comme évoqué pour les produits de contraste.

IV.2.2 Les complications chroniques

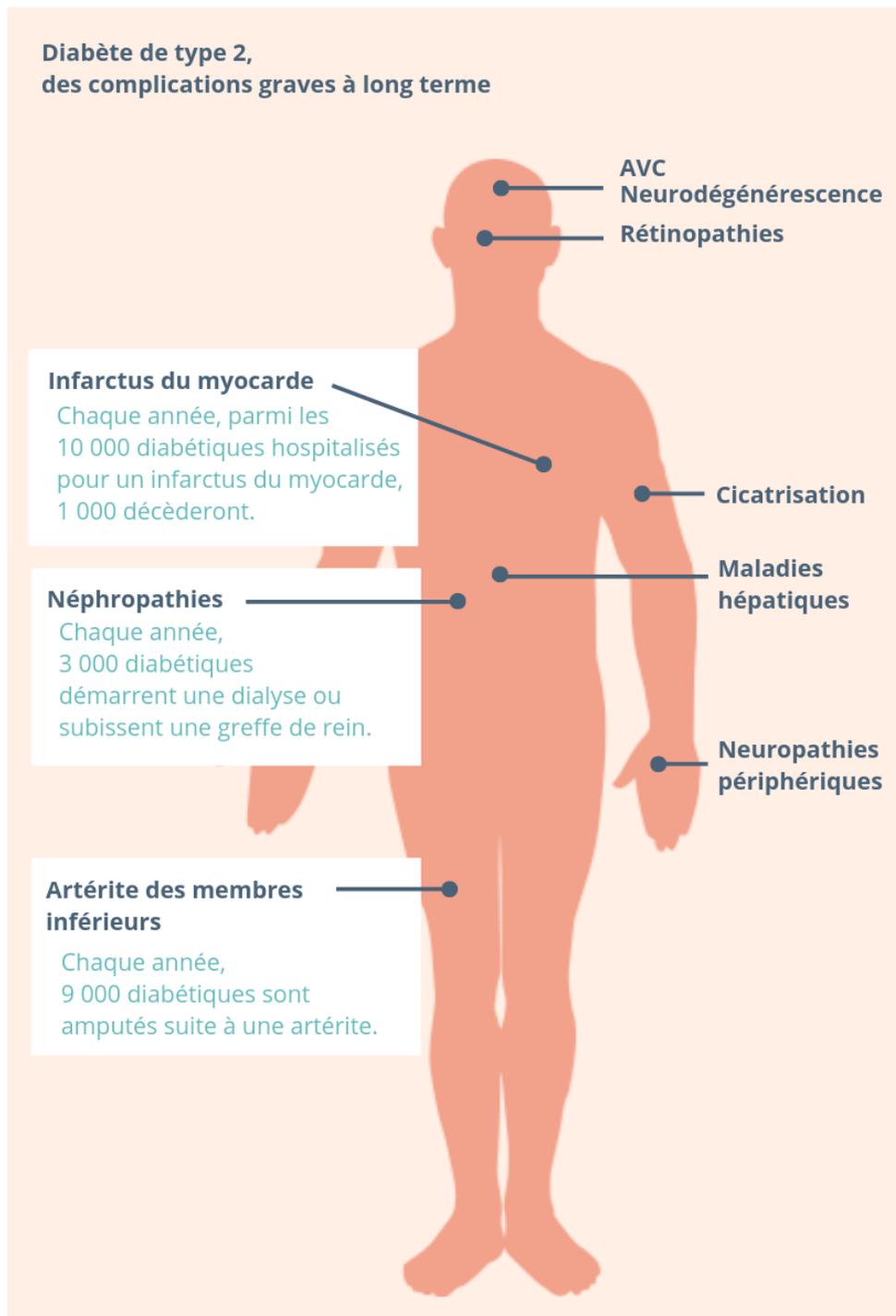


Figure 87 : Complication chronique du diabète de type 2 (58)

Les complications chroniques du patient diabétique touchent tous les systèmes. Le sang chargé en glucose est plus visqueux et rend plus difficile l'irrigation de certains organes. Cette viscosité rend aussi plus difficile le retour veineux au niveau des membres inférieurs. Le diabète peut donc conduire à une défaillance multiviscérale et sa prise en charge ne repose pas que sur la glycémie.

IV.2.2.1 Les microangiopathies

L'hyperglycémie chronique provoque une altération de la perméabilité des vaisseaux sanguins au niveau des capillaires. Cela peut atteindre différents systèmes, à savoir le système rénal, le système oculaire et le système nerveux. (59) L'apparition de ces microangiopathies dépend de la prise en charge et de la bonne observance du patient.

a) La rétinopathie du diabétique

La rétinopathie diabétique peut aller jusqu'à la cécité du patient. L'augmentation de la fréquence du diabète due à l'augmentation de l'obésité et de la sédentarité, implique une grande vigilance sur ce phénomène qui ne fait que croître. C'est une atteinte qui se développe progressivement et de façon asymptomatique jusqu'à abaisser l'acuité visuelle. Son dépistage repose essentiellement sur la rétinographie du fond d'œil. Il consiste en la réalisation de deux clichés, un de la papille et l'autre de la macula par un orthoptiste. La lecture se fait ensuite par un ophtalmologue. Sur les clichés, l'ophtalmologue peut voir la formation de nouveaux vaisseaux au-dessus de la rétine, ces derniers sont secondaires à l'altération des capillaires rétinien. (60) C'est un examen à réaliser chaque année pour une prise en charge la plus précoce possible.

La prévention, au-delà des fonds d'œil, repose sur différents leviers. Tout d'abord, l'équilibre de la glycémie et le maintien de l'hémoglobine glyquée entre 6 et 7%. Ces contrôles permettent de réduire la progression et l'incidence de la rétinopathie diabétique. A cela s'ajoute le traitement de l'hypertension (IEC, Inhibiteur du système rénine angiotensine) et de l'hypercholestérolémie (Fénofibrate) qui n'ont pas d'effet sur l'incidence mais sur l'évolution de la rétinopathie. Le traitement repose sur la photo-coagulation pan-rétinienne au laser. Le but étant d'éviter la formation de vaisseaux secondaires par-dessus la rétine, mais aussi d'éviter le décollement de la rétine qui provoquerait une hémorragie de l'humeur vitrée. A ce stade, plus le traitement est débuté de façon précoce, plus il a de chances de fonctionner. En cas d'hémorragie vitrée due au décollement de la rétine, une vitrectomie chirurgicale sera alors indiquée. (60)

b) La néphropathie du diabète

Dans des conditions physiologiques normales, le glucose ne se retrouve pas dans les urines car il est réabsorbé. Lors d'hyperglycémies prolongées et répétées, les capacités d'absorption peuvent être dépassées. Cela altère les capillaires du néphron, ce qui conduira à une insuffisance rénale. (61) En plus de la glycémie, l'hypertension et les facteurs de risques cardiovasculaires favorisent l'apparition de ce trouble. Donc, en plus d'un contrôle régulier de la glycémie, la bonne observance des traitements anti-hypertenseurs et l'hygiène de vie jouent un rôle primordial dans la prévention.

Les patients diabétiques doivent être vigilants à l'automédication, notamment concernant les AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) ou les produits de contraste iodés prescrits pour des examens car, pour une personne ne souffrant pas de cette pathologie, ils ne présentent pas de gros risques, alors que pour un patient diabétique, c'est un élément de plus pouvant conduire à une insuffisance rénale. Ces traitements sont responsables d'une hypoperfusion rénale qui peut, de ce fait, abaisser le débit de filtration glomérulaire et, ainsi, altérer la fonction rénale. (61)

Pour prévenir la survenue de trouble rénaux il faut donc :

- Une bonne observance médicamenteuse dans les traitements antihypertenseurs,
- Une bonne hygiène de vie avec une alimentation saine et équilibrée,
- Réduire la consommation de tabac et d'alcool,
- Eviter la sédentarité et diminuer son surpoids.

c) La neuropathie diabétique

C'est une atteinte des nerfs par l'altération des vaisseaux qui vascularisent ces derniers. Cela va réduire, voire anéantir, la transmission nerveuse. Cette atteinte peut prendre deux formes différentes : soit elle est périphérique et touche plutôt les membres inférieurs, soit elle touche le système nerveux autonome et attaque le cœur, l'estomac, les intestins, la vessie et les organes génitaux. (62) Les principaux symptômes périphériques sont la perte de sensibilité aux différents sens tels que la douleur, le froid, la chaleur, le picotement, l'engourdissement et la sensation de marcher sur du carton, ou encore une sensation de chaleur et des signes de faiblesse musculaire tels que les crampes et les spasmes. Pour ce qui est du système nerveux autonome, les symptômes sont variés dus aux différents appareils atteints. La neuropathie de l'appareil digestif provoque de nombreux reflux, des nausées, des vomissements et des diarrhées. Celle de l'appareil uro-génital peut provoquer une dysfonction érectile et une incontinence urinaire. Quand l'appareil cardio-vasculaire est atteint, l'hypotension orthostatique est fréquente, ce qui augmente le risque d'AVC (Accident Vasculaire Cérébral). (62) Pour le diagnostic, un dépistage doit être réalisé tous les ans chez les personnes atteintes de diabète de type 2, ce qui n'est pas forcément le cas du diabète de type 1 (tous les 5 ans). La prise en charge est principalement symptomatique, les antalgiques sont priorités, mais l'avènement des antiépileptiques pour le traitement des douleurs neuropathiques a permis une évolution.

d) La cicatrisation et les infections

La circulation sanguine est essentielle à la cicatrisation. C'est elle qui, par le biais du sang, apporte les nutriments nécessaires à la régénération des blessures. Dans les microangiopathies, la circulation sanguine ne se faisant pas correctement, la cicatrisation peut prendre plus de temps que chez une personne ne souffrant pas de diabète. Ainsi, plus le temps de cicatrisation augmente, plus le risque d'infection est accru.

D'après le site de l'INSERM, jusqu'à présent, les liens entre les infections et le diabète de type II n'avaient pas encore été expliqués. Il semblerait qu'avec les découvertes récentes, nous puissions l'imputer à un déficit en Lymphocytes NK (Natural Killer), ou à une dysfonction de certains d'entre eux. Le rôle des lymphocytes NK est la libération d'enzymes responsables d'éliminer les cellules cibles. Un déficit ou un manque d'efficacité de ces cellules explique l'altération du système immunitaire. D'après la chercheuse Marie-Noëlle Peraldi : « *Cela pourrait également expliquer pourquoi le risque septique est plus élevé en cas de diabète déséquilibré ou d'hyperglycémie aiguë* » (63)

IV.2.2.2 Les macroangiopathies

Les macroangiopathies regroupent les atteintes des vaisseaux artériels de moyen et gros calibre. Leurs localisations sont variées et les vaisseaux sont touchés par ce qui s'appelle l'athérosclérose, ce qui implique la formation de plaques d'athérome. Ces plaques vont réduire la lumière des artères et ne favorisent donc pas la circulation du sang. Elle participe ainsi aux coronaropathies responsables d'infarctus du myocarde, ou encore d'angor. Au niveau des membres inférieurs, cela peut avoir comme effet l'AOMI, ou Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs, qui peut conduire à l'amputation du membre. Pour finir, le risque d'AVC est multiplié par 3 dans le diabète de type II. (64)

Les diabétiques de type II ont souvent plusieurs facteurs de risques. Les macroangiopathies sont diagnostiquées et prévenues en identifiant les facteurs risques :

- L'âge : plus de 50 ans chez l'homme, et plus de 60 ans chez la femme,
- La durée du diabète : au-delà de 10 ans,
- Les antécédents familiaux d'AVC,
- L'hypertension artérielle mal contrôlée,
- L'hypercholestérolémie mal contrôlée,
- Le tabagisme, l'obésité, la sédentarité, l'alcoolisme.

Leur dépistage repose sur des contrôles courants tels que l'ECG et l'épreuve d'effort, ou encore l'échographie doppler pour les membres inférieurs. La prise en charge est

essentiellement médicamenteuse et la prévention repose sur la bonne observance des traitements et la limitation des facteurs de risque.

IV.3 Antidiabétiques oraux et injectables non insuliniques

IV.3.1 Les biguanides

Les biguanides regroupent le Chlorhydrate de metformine (GLUCOPHAGE®) et l'Emboate de Metformine (STAGID®). L'administration se fait en 2 à 3 prises par jour, pendant les repas pour une meilleure tolérance digestive. Le titrage de la posologie se fait par augmentation progressive des doses en fonction de l'objectif. Il est possible de l'associer aux pansements digestifs ou aux antispasmodiques afin d'améliorer sa tolérance. En cas d'intervention chirurgicale sous anesthésie générale ou d'examen nécessitant l'administration d'un produit de contraste iodé, il faut arrêter le traitement 48h avant et le reprendre seulement 48h après en veillant à garder un bon niveau d'hydratation. (65)

Les biguanides sont le traitement de première intention dans le diabète non insulino-dépendant. Il est utilisable en association avec d'autres antidiabétiques et possède une action synergique avec d'autres classes telles que les sulfamides ou les glinides. (65)

Les biguanides augmentent l'affinité des récepteurs à l'insuline, et diminuent l'absorption des acides gras, acides aminés et glucides. Il inhibe la néoglucogenèse hépatique en diminuant le NAD (Nicotinamide Adénine Dinucléotide) nécessaire pour transformer le lactate en pyruvate. Il inhibe la glycolyse aérobie et augmente la glycolyse anaérobie et donc la formation de lactates. C'est par ces deux derniers mécanismes que l'acidose lactique est favorisée. La biodisponibilité est moyenne, la liaison aux protéines plasmatiques est faible. Le biguanide est une molécule non métabolisée qui est rapidement éliminée au niveau rénal puisque sa demi-vie est de 6h. Les troubles digestifs sont fréquents avec cette classe de thérapeutiques, mais également l'hépatotoxicité. La malabsorption de la vitamine B12 associée à un risque d'anémie mégalo-blastique. L'acidose lactique est un risque important et est favorisée par une baisse la tension, une déshydratation ou une insuffisance rénale. (65)

Les contre-indications aux biguanides sont : (65)

- L'hypersensibilité,
- L'insuffisance rénale,
- L'hypoxie tissulaire (insuffisance respiratoire, fièvre, insuffisance cardiaque ou circulatoire),
- L'alcoolisme et insuffisance hépatique sévère (car blocage de la néoglucogenèse),
- L'acidocétose,
- La grossesse et l'allaitement.

Il existe plusieurs facteurs qui peuvent induire des interactions avec les biguanides, à savoir l'alcool, les produits de contraste, et les médicaments diminuant la perfusion rénale (diurétique et autres hypotenseur) car il existe un risque d'acidose lactique. (65)

IV.3.2 Les sulfamides

Les sulfamides regroupent plusieurs molécules qui ont des demi-vies différentes. Tout d'abord, il y a le Glipizide (MINIDIAB®) qui a une demi-vie courte (3-4h). Ensuite, les molécules Gliclazide (DIAMICRON®), Glibenclamide (DAONIL®), Glimipéride (AMAREL) ont une demi-vie longue (10h). Enfin, le Glipizide LP (OZIDIA®) possède, quant à lui, une demi-vie très longue (45h). (65)

Le risque d'hypoglycémie lors de la première dose est important, donc le titrage se fait en partant de la dose la plus faible pour aller jusqu'à la dose la plus faible efficace. La prise doit se faire 30 minutes avant le repas, et ne doit pas être faite en cas de jeûne. Cette mesure est prise pour que la molécule soit efficace pendant le repas et non pas pour des raisons de d'absorption ou d'interactions avec le bol alimentaire. Les molécules de la famille des sulfamides nécessitent une insulinosécrétion résiduelle. (65) Elles sont utilisables en synergie avec la metformine ou d'autres antidiabétiques oraux non insuliniques. C'est aussi un traitement de deuxième intention en cas de contre-indication à la metformine. (65)

Les sulfamides ont un pouvoir insulino-sécréteur. Ils agissent sur les cellules β des îlots de Langerhans en se fixant à la sous unité SUR-1 des canaux K^+ /ATP dépendants. Cela a pour conséquences la dépolarisation membranaire et l'exocytose des granules contenant l'insuline. Cela induit donc une augmentation de la sensibilité des récepteurs à l'insuline et une augmentation de la captation du glucose par les cellules hépatiques. (65) La biodisponibilité est très élevée et ne dépend pas du bol alimentaire. La liaison aux protéines plasmatiques est élevée. L'élimination se fait par la fonction rénale. Contrairement aux biguanides, avec cette classe, il existe un risque important d'hypoglycémie. Les effets indésirables dus à la structure aryl sulfonylurée (allergie, antabuse, hématologie et hépatotoxique). (65) Il existe également une prise de masse due à son effet orexigène par la sécrétion d'insuline, ainsi que des troubles digestifs dose-dépendants.

Les contre-indications aux sulfamides sont une insuffisance hépatique sévère, une hypersensibilité, un diabète insulino-dépendant, l'acidocétose et la grossesse et l'allaitement. Pour les molécules aux demi-vies longues, les personnes de plus de 65 ans, souffrant de dénutrition ou d'une altération de l'état général, ces derniers sont considérés comme des sujets à risque. (65) Les sulfamides sont contre-indiqués en association au Minconazole, qui est un inhibiteur enzymatique et qui rentre en compétition avec la liaison protéique des sulfamides. Les associations déconseillées avec les sulfamides sont l'alcool, qui a un effet

antabuse et entraîne un risque d'hypoglycémie, mais aussi les AINS, les AVK, les antibiotiques, les fibrates et l'allopurinol qui induisent un déplacement de la liaison protéique, ou encore les inhibiteurs et les inducteurs enzymatiques. (65)

IV.3.3 Les Glinides

Le Répaglinide (NOVONORM®) est la molécule de la famille des glinides. (65) L'utilisation des glinides est identique aux à celle Sulfamides, à l'exception de la prise qui doit se faire 15 minutes avant le repas car sa concentration maximale est atteinte plus rapidement. Le mécanisme d'action est le même que pour les sulfamides, mais il ne rentre pas en compétition car il a son propre récepteur. (65) Ses indications sont les mêmes que pour les sulfamides du fait de son mécanisme d'action similaire et il présente lui aussi une synergie avec la metformine. Les effets indésirables, les interactions et les contre-indications sont sensiblement les mêmes que pour les sulfamides. (65)

IV.3.4 Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase

Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase regroupent les molécules d'Acarbose (GLUCOR®) et de Miglitol (DIASTABOL®). La prise doit être réalisée avant le repas. Le titrage de la dose efficace doit se faire de façon progressive pour avoir une meilleure tolérance digestive. (65) En cas d'hypoglycémie, il faut resucrer avec du glucose et non du saccharose car son mécanisme d'action inhibe l'absorption de sucre complexe.

Ces molécules sont utilisées dans le diabète non insulino-dépendant en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine. Elles sont également utilisables en association avec d'autre antidiabétiques oraux. (65) Le mécanisme d'action des inhibiteurs de l'alpha glucosidase se fait par inhibition compétitive des alpha glucosidases intestinales, ce qui a pour effet de diminuer l'absorption intestinale des sucres complexes et ainsi de diminuer l'hyperglycémie post-prandiale. Les molécules sont peu résorbées, pas métabolisées et leur élimination est urinaire. Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase ne provoquent pas d'hypoglycémie mais peuvent induire des troubles digestifs, notamment avec des flatulences, une dyspepsie, et un météorisme. Ils peuvent aussi provoquer une augmentation des transaminases. (65)

Les contre-indications de ces molécules sont une hypersensibilité, une pathologie digestive sévère, la grossesse, l'allaitement et les enfants diabétiques de moins de 15 ans. Ces inhibiteurs, en association avec la Néomycine peuvent entraîner une majoration des flatulences. Il ne faut pas les associés également aux absorbants intestinaux comme le charbon car cela modifie leur absorption. (65)

IV.3.5 Les analogue du GLP-1 (glucagon like peptide1)

Les molécules du GLP-1 sont l'Exènatide (BYETTA®), le Dulaglutide (TRULICITY®), le Liraglutide (VICTOZA®) et le Sémaglutide (OZEMPIC). (65) Ce sont des stylos préremplis et leur administration dépend de la demi-vie. Pour OZEMPIC® et TRULICITY® c'est une injection par semaine, alors que pour le VICTOZA® c'est une fois par jour. En association dans le diabète de type II non insulino-dépendant si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints. L'analogue du GLP-1 peut également être indiqué en monothérapie en cas de contre-indication à la metformine. (65)

Les Incrétinomimétiques miment l'action du GLP-1 (hormone incréline) ce qui a pour effet une inhibition de la sécrétion de glucagon et une stimulation de la sécrétion d'insuline en fonction de la glycémie, mais aussi un ralentissement de la vidange gastrique. (65) L'administration de ces molécules se fait par voie parentérale, ce qui entraîne donc une biodisponibilité importante. L'élimination se fait quant à elle par voie urinaire. Les effets indésirables sont des troubles digestifs importants, une hypoglycémie, une perte de masse et une réaction au point d'injection. (65)

Les contre-indications aux analogues du GLP-1 sont une hypersensibilité, une insuffisance rénale sévère, un diabète insulino-dépendant, une acidocétose, la grossesse et l'allaitement. Les analogues du GLP-1 ralentissent la vidange gastrique, donc les médicaments à marge thérapeutique étroite. (65)

IV.3.6 Les gliptines (inhibiteurs de dipeptidyl-peptidase-4 = DDP-4)

Les gliptines regroupent la Sitagliptine (JANUVIA®), la Vidagliptine (GALVUS®) et la Saxagliptine (ONGLYZA®). (65) La prise est d'un comprimé par jour pendant ou en dehors de repas. Ces molécules sont indiquées dans le diabète non insulino-dépendant, en association aux autres antidiabétiques oraux si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints. Les Incrétinopotentiators inhibent la DDP-4 et cela augmente la sécrétion d'incrétines (GLP-1 et GIP). (65) La biodisponibilité est de 90%, avec une liaison plasmatique faible ainsi qu'une élimination urinaire. Les effets indésirables des gliptines sont une hypersensibilité cutanée, un risque d'œdème, une hypoglycémie et des troubles digestifs. (65)

Les contre-indications sont le diabète insulino-dépendant, l'acidocétose, l'insuffisance rénale sévère et modérée, la grossesse et l'allaitement. En ce qui concerne le vidagliptine il y a également les insuffisances hépatiques sévères. (65) Il ne faut pas les associés avec les Inhibiteurs enzymatiques du CYP 450 2C8 et 3A4 car cela augmente leur concentration par défaut d'élimination. (65) Ainsi, une telle association pourrait augmenter le risque d'effets indésirables.

IV.3.7 Les inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2)

Les molécules de la famille des inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 sont le Dapagliflozine (FORXIGA®) et l'Empagliflozine (JARDIANCE®). (65) Ce sont des molécules très récentes et qui font encore l'objet d'une surveillance accrue au niveau de la pharmacovigilance. La prise doit se faire une fois par jour par voie orale, au cours ou en dehors du repas à n'importe quel moment de la journée. Ces molécules sont indiquées chez l'adulte et l'enfant de plus de 10 ans, ayant un diabète de type II dont le contrôle de la glycémie n'est pas équilibré par les mesures hygiéno-diététiques. Son utilisation se fait en association car la monothérapie est inappropriée du fait de sa tolérance. (65) Il présente également des indications dans l'insuffisance cardiaque et la maladie rénale chronique. Leur mécanisme d'action est d'inhiber de la façon sélective les co-transporteurs SGLT2, ce qui entraîne une réduction de la réabsorption glomérulaire du glucose et du sodium (favorisant la fonction rénale et la glycémie). Le dapagliflozine et l'empagliflozine sont rapidement absorbés après administration orale. (65) Ces molécules ont une forte liaison protéique. Elles sont métabolisées par le foie et le rein par une enzyme spécifique (la voie du cytochrome est considérée comme mineure). La demi-vie du FORZIGA est de 12.9h et l'élimination se fait au niveau urinaire et digestif. (65)

Les effets indésirables à l'utilisation de ces molécules sont un risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont associés à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline. Un autre effet indésirable très rare mais très grave est la fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier). (65) Les contre-indications à leur utilisation sont l'insuffisance rénale, l'acidocétose, le diabète insulino-dépendant, des antécédents de gangrène de Fournier et les patients sujets aux déshydratations et à l'hypotension (notamment chez les > 65ans). (65) Il ne faut pas associer cette classe aux diurétiques car ils augmentent le risque de déshydratation et d'hypotension, ni à l'insuline et aux autres médicaments hypoglycémiants. Les études d'interactions n'ont été menées que chez l'adulte et elles continuent d'être menées. (65)

Partie 3 : Les champignons utiles en complément de la prise en charge du diabète

I. Améliorer la prise en charge des facteurs de risques

Plusieurs champignons peuvent être décrits ici, mais seulement cinq vont être développés : *Lentinula edodes*, *Grifolia frondosa*, *Ganoderma lucidum*, *Agaricus blazei* et *Coprinus comatus*. Leurs propriétés aident à prendre en charge l'hyperglycémie, l'hypercholestérolémie, et ainsi prévenir l'hypertension et les troubles cardiovasculaires. Il est intéressant de noter leurs propriétés immunostimulantes qui sont, à long terme, intéressantes pour les personnes diabétiques. Le but des compléments alimentaires n'est pas de remplacer les médicaments évoqués précédemment. Ils permettent seulement de réduire les doses de thérapeutiques et font partie de la première ligne de la prise en charge avec l'alimentation et l'activité physique.

I.1 Shiitake : *Lentinula edodes*

I.1.1 Généralités



Figure 98 : *Lentinula edodes* (66)

Lentinula edodes est comestible et excellent. Il fait partie des espèces les plus cultivées en Chine et au Japon. Ses propriétés médicinales sont connues en Chine depuis plusieurs millénaires et pour preuve, c'est en l'an 199 avant JC que les premiers écrits mentionnant le Shiitake ont été retrouvés. De nos jours, sa culture s'est démocratisée, tant pour ses propriétés médicinales que gastronomiques. Les anciennes méthodes de culture sur rondins de bois ont laissé place à des kits en tout genre. La facilité de culture du Shiitake et la forte demande fait qu'il est cultivé dans le monde entier et notamment en Allemagne, en France et aux Pays-Bas. (38)

I.1.2 Taxonomie

Tableau 1 : Taxonomie *Lentinula edodes* (16)

Règne	<i>Fungi</i>
Division	<i>Basidiomycota</i>
Ordre	<i>Agaricales</i>
Famille	<i>Marasmiaceae</i>
Genre	<i>Lentinula</i>
Espèce	<i>edodes</i>

I.1.3 Description

Le Shiitake est un champignon de petite taille dont le chapeau est une cuticule marron plus ou moins duveteuse à marges enroulées. Son hyménium possède des lames plus ou moins décourbées de couleur crème et son pied est pelucheux. Enfin, sa chair, de couleur blanche, est tenace et élastique et possède une odeur douce et une saveur agréable. (38)

I.1.4 Ecologie

Ce champignon est exclusivement originaire du Sud-Est de l'Asie, son aire de répartition s'étend jusqu'au Japon et en Chine. Il pousse dans les forêts humides et notamment sur le bois de l'arbre Shii, *Castanopsis cuspidata*, d'où son nom Shiitake (arbre qui pousse sur le shii). Ce champignon croît quand il fait chaud, en milieu humide et en altitude (2000-2500m). (38)

I.1.5 Propriétés et molécules d'intérêt

a) Le Lentinane : défense immunitaire

Le Lentinane est un beta glucane, un polysaccharide, isolé à partir du mycélium. Il stimule l'activité phagocytaire et la libération d'interleukines 1, 2, 4, 6, 8 et 13. Ces cytokines jouent un rôle dans la différenciation et la prolifération cellulaires. Ces molécules sont essentielles à la fonction immunitaire car elles interagissent avec les polynucléaires neutrophiles, les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes. (67) Ce mécanisme d'action ne repose pas sur son activité antitumorale, mais il stimule la production des facteurs humoraux de l'immunité. Il potentialise la production de nombreuses cytokines et a la capacité d'activer les voies du complément. Tout cela sert à activer les phagocytes et participe à l'action antitumorale et immunostimulante. (68)

La structure et le poids moléculaire des lentinanes ont été étudiés et, dans un souci de reproductibilité des expériences et des effets, il est important de faire preuve de rigueur sur ce point-là. (69) Dans les plantes et les champignons, de nombreuses molécules sont présentes en quantité et en qualité différentes. Un polysaccharide est, par définition, composé de « n » unités glucidiques, il est donc intéressant de voir si cela influence l'action de la molécule. En ce sens, une étude (69) portant sur l'activité biologique du lentinane a montré qu'elle différait selon le poids moléculaire, mais aussi selon la conformation spatiale en triple hélice. La conclusion de cette étude est que les molécules de haut poids moléculaire ont une meilleure action antitumorale, mais qu'elles ont tendance à être moins bien absorbées. A l'inverse, les molécules de faible poids moléculaire sont facilement absorbées mais moins actives. Pour ce qui est de la conformation en triple hélice, les lentinanes dénaturés au DMSO (Diméthylsulfoxyde) présentent une activité inférieure sur la production d'interleukines et la phagocytose, comparativement aux lentinanes non dénaturés. (69)

L'influence du poids moléculaire sur leur activité, complique l'exploitation de ce champignon. Dans le Shiitake, les polysaccharides ont des poids moléculaires variés et sont présents en différentes proportions, même quand les méthodes d'extraction et de purification sont normalisées. Il faudra donc rechercher de nouvelles méthodes de culture, d'extraction et de purification pour assurer la qualité et l'innocuité du produit. (69)

b) L'Eritadénine : hypercholestérolémie

L'Eritadénine est un alcaloïde dérivé de l'adénosine. Sa concentration varie entre 3 et 6 milligrammes/grammes de Shiitaké séché. Cet alcaloïde aurait un effet bénéfique sur l'hypercholestérolémie et ainsi l'artériosclérose. Il agit par stimulation du CYP450 7A1 qui est une enzyme intervenant dans le métabolisme du cholestérol. Par son action, cette enzyme est hypocholestérolémiante et est inhibée par la prise répétée de repas riches en lipides. (70) L'Eritadénine agit en augmentant la production de cette enzyme par le foie, ce qui lui permet d'exercer son activité hypocholestérolémiante. (70) Cependant, il est important de rester vigilant sur l'utilisation de cette molécule de façon plus spécifique. S'il a été démontré, que cette molécule, présente dans le Shiitake, est hypocholestérolémiante, elle présente également un risque d'accumulation de graisse hépatique pouvant aller jusqu'à la stéatose. (70) Cela peut, malgré tout, être prévenu par une supplémentation en chlorure de choline. Des études randomisées doivent encore être menées pour garantir l'efficacité et l'innocuité d'une telle supplémentation. Une étude (71) a montré qu'à forte dose d'extrait aqueux de Shiitake, il se produit une inhibition de l'HMG-CoA réductase par un mécanisme similaire à celui des statines.

Lentinula edodes est donc un champignon de choix pour lutter contre l'hypercholestérolémie et prévenir des maladies cardiovasculaires. Cependant, il convient de le consommer avec modération, en association avec un régime et une supplémentation en chlorure de choline. Les résultats de l'étude (71) sur la supplémentation en choline pour la prévention du risque de stéatose lié au Shiitake prévoit une supplémentation de 50 milligrammes/kilogrammes d'éritadénine et de 8 grammes/kilogrammes de chlorure de choline afin d'avoir les effets recherchés tout en limitant les risques. (71)

c) Mannitol : fonction rénale

Le mannitol n'est pas réabsorbé par le tubule rénal, ce qui favorise son élimination par voie rénale. Cette molécule augmente la pression osmotique, c'est-à-dire qu'elle attire l'eau dans le tubule rénal. Par ce mécanisme, le mannitol augmente la diurèse et a une activité diurétique.

Les effets bénéfiques d'une telle molécule sont triples car, d'une part, le mannitol aide au bon fonctionnement du rein, d'autre part il diminue la tension artérielle et enfin, il évite la rétention d'eau. Ce mécanisme n'est pas négligeable lorsque les études ont démontré que la majorité des patients diabétiques de type II présentent un surpoids, une pression artérielle élevée et une altération de la fonction rénale, une des nombreuses complications du diabète évoquée dans la partie 2 sur les complications chronique du diabétique. (72)

d) Le Chitosan : absorption des acides gras

Le Chitosan est un polysaccharide retrouvé principalement dans le pied du Shiitaké. (73) Cette molécule agit au niveau de l'intestin et forme des complexes insolubles avec les acides gras et le cholestérol, empêchant ainsi leur absorption. (74) L'ANSES considère que la dose journalière recommandée ne doit pas dépasser les 2 grammes/jour.

I.1.6 Intérêt dans la prise en charge du diabète

Les quatre molécules présentées pour le Shiitake, qui sont le Lentinane, l'Eritadénine, le Mannitol et le Chitosan montrent le grand intérêt que peut avoir la mycothérapie dans la prise en charge de certaines maladies en complément de l'allopathie. Au sein du même champignon, il existe de nombreuses molécules qui agissent en synergie. *Lentinula edodes* permet alors de prévenir des pathologies de type cardiovasculaires, grâce à l'Eritadénine et le Chitosan qui sont hypocholestérolémiantes et le Mannitol qui a une activité diurétique. Ce champignon a aussi une action de prévention sur les complications rénales et immunitaires du patient diabétique grâce au Lentinane et au Mannitol.

I.2 Maïtake : *Grifolia frondosa*

I.2.1 Généralités



Figure 109 : *Grifolia frondosa* (75)

Le Maïtake, *Grifolia frondosa*, est un champignon comestible jeune qui apparaît dans la pharmacopée japonaise et chinoise depuis plusieurs siècles. Ses propriétés médicinales ont traversé les époques, à tel point qu'en japonais son nom veut dire « champignon danse » car la population était folle de joie à l'idée d'en trouver. (38)

I.2.2 Taxonomie

Tableau 2 : Taxonomie *Grifolia frondosa* (16)

Règne	<i>Fungi</i>
Division	<i>Basidiomycota</i>
Ordre	<i>Polyporales</i>
Famille	<i>Meripilaceae</i>
Genre	<i>Grifola</i>
Espèce	<i>frondosa</i>

I.2.3 Description

Le Maïtake est un champignon de grande taille qui se présente sous la forme d'une masse et dont le carpophore peut mesurer jusqu'à 50 centimètres et peser plusieurs kilos. Son chapeau mesure de 5 à 15 centimètres de diamètre, possède une cuticule brune à marge plus claire. Son hyménium présente des petites spores blanches d'aspect parfaitement lisse et son pied est de couleur blanc crème et ramifié. Enfin, sa chair est blanche, peu fibreuse et facilement cultivable. (38)

I.2.4 Ecologie

Ce champignon pousse au sol dans les forêts de chênes ou de châtaigniers, dans le courant de l'été ou en automne. Il n'est pas très courant mais facilement cultivable. (38)

I.2.5 Propriétés et molécules d'intérêts

Les α glucanes sont des polysaccharides, ici désignés par MT pour identifier l' α glucane du Maïtake. Une étude (76) menée sur des souris KK-Ay (modèle animal génétique du diabète de type II) a montré que cette molécule extraite de *Grifolia frondosa* améliorerait considérablement les facteurs de risque du diabète chez ces souris. Il a été observé un changement de masse corporelle, une diminution de la glycémie à jeun, de l'insuline sérique, des triglycérides, du cholestérol et des acides gras libres, mais aussi une augmentation du glycogène hépatique, et une modification histopathologique du pancréas. (76) Le MT- α glucane du Maïtake a un effet protecteur sur les cellules β pancréatiques par réduction du stress oxydatif et de la synthèse de NO (monoxyde d'azote), une molécule favorisant la résistance à l'insuline et étant produite en quantité lors de phénomènes inflammatoires. (77) En effet, une étude (78) montre que le NO peut induire la nitration des résidus de tyrosine, un acide aminé présent dans la molécule d'insuline qui est essentiel à la liaison de l'insuline sur ses récepteurs. Cette nitration diminue l'efficacité de l'insuline et empêche son action. Des études doivent continuer d'être menées sur les propriétés antidiabétiques du Maïtake par augmentation de la sensibilité à l'insuline.

Une étude (79) portant sur l'intérêt du champignon, Maïtake, dans la prise en charge de l'hypercholestérolémie a mis en évidence la capacité de ce champignon à diminuer le cholestérol en favorisant son transport et sa sécrétion, ainsi que son oxydation. Cependant, il n'a pas été possible de mettre en évidence les molécules responsables de ces mécanismes. (79)

I.2.6 Intérêt dans la prise en charge du diabète

Le *Grifolia frondosa* est un champignon spécifique de la prise en charge du diabète. Son activité sur la sensibilité à l'insuline rappelle le mécanisme d'action de certaines classes d'antidiabétiques oraux cités dans la 2^{ème} partie. De plus, son action sur le cholestérol pourrait faire de lui un champignon de choix dans la prise en charge des comorbidités du patient diabétique.

Une association entre le Maïtaké et le Shiitake dans la prise en charge du diabète de type II permet d'englober une bonne partie des patients diabétiques et peut être instauré en complément du traitement allopathique habituel. Il reste cependant des mécanismes à éclaircir et un ajustement des posologies en début de traitement est nécessaire pour le patient. Cette association nécessiterait une bonne coordination médecin-pharmacien-patient.

I.3 Reishi : *Ganoderma lucidum*

I.3.1 Généralités



Figure 20 : *Ganoderma lucidum* (80)

Le *Ganoderma lucidum* est aussi appelé Reishi ou encore Lingzhi. Il est sans valeur culinaire et inscrit à la pharmacopée chinoise. Chez les Chinois, ce champignon a été baptisé "Champignon miracle". Il était employé pour stimuler le QI (Quotient Intellectuel) et donner de l'énergie, à tel point qu'en Europe certains chocolats ou cafés en contiennent. Il a été décrit que ce champignon possède 16 000 gènes codant pour 400 molécules actives. Il est considéré comme un laboratoire pharmaceutique à lui seul et est jugé comme anticancéreux par le National Institut of Cancers aux États-Unis. (38)

I.3.2 Taxonomie

Tableau 3 : Taxonomie *Ganoderma lucidum* (16)

Règne	<i>Fungi</i>
Division	<i>Basidiomycota</i>
Ordre	<i>Polyporales</i>
Famille	<i>Ganodermataceae</i>
Genre	<i>Ganoderma</i>
Espèce	<i>lucidum</i>

I.3.3 Description

Le Reishi est un champignon au pied grêle, latéral, pouvant atteindre les 10 centimètres et étant concolore vis-à-vis du chapeau qui, lui, est horizontal avec une cuticule laquée, brillante et rouge brun plus clair sur les bords. Les pores sont petits, donnant un aspect d'hyménium lisse de couleur blanche. Sa chaire, quant à elle, est coriace, très amère et de couleur rousse. (38)

I.3.4 Ecologie

Ce champignon croît au sol sur des souches mortes dont il se nourrit comme saprophyte. Il peut aussi pousser à partir des racines d'arbres feuillus. Il est présent de juin à novembre en plaine ou moyenne montagne. Il est très facile à cultiver et, de nos jours, cela a son importance, car son marché est estimé à près de 2,5 milliards de dollars US. (38)

I.3.5 Propriétés et molécules d'intérêts

Ganoderma lucidum est un champignon largement utilisé depuis des siècles dans la médecine chinoise dans le but d'allonger la durée de la vie en bonne santé. Il est également utilisé comme nutraceutique et médecine alternative pour améliorer la santé et traiter de nombreuses maladies comme le diabète. (38)

a) Fudan-Yueyang : protéoglycane hypoglycémiant

Le Fudan-Yueyang est un protéoglycane qui inhibe de manière compétitive l'activité PTP1B, ou protéine tyrosine phosphatase 1B, dont la surexpression est responsable de la résistance à l'insuline et qui est l'une des principales causes du diabète de type II. Par son mécanisme d'action, il permet d'améliorer la résistance à l'insuline et de réduire l'obésité. (81)

Pour aller plus loin, les inhibiteurs de la PTP1B représentent l'avenir de la thérapeutique dans le diabète de type II. Les recherches (82) s'accordent sur le fait qu'un niveau réduit de cette protéine au niveau hépatique réduit le niveau d'insuline, de glycémie, et d'hémoglobine glyquée (HbA1c). C'est une cible prometteuse dans le traitement du diabète et de l'obésité.

b) Triterpènes : protecteurs rénaux

Les triterpènes et les polysaccharides ont diverses activités biologiques. Ils sont anti-oxydants, anti-inflammatoires, protecteurs hépatiques, antitumoraux, etc. Récemment, des études (83, 84) ont porté sur les effets thérapeutiques du *Ganoderma lucidum* dans les insuffisances rénales aiguës et chroniques. Ce sont, la néphropathie rénale chronique, les lésions oxydatives des cellules tubulaires proximales ou encore les protéinuries qui sont concernées par ces études. Ces études (83, 84) ont montré une forte bio-activité contre les maladies rénales. Concernant les autres facteurs de risques cardiovasculaires, tels que la tension artérielle ou le profil lipidique, ces triterpènes ont fait l'objet de nombreuses recherches (85). A la suite des résultats des études sur la glycémie et l'obésité, que ce soit in-vitro ou in vivo sur des modèles animaux, une étude a montré que le Reishi possède des propriétés antihypertensives et hypolipidémiantes, entre autres. Malgré cela, les avantages pour la santé lors des essais cliniques n'ont pas été concluants. Une étude (86) randomisée avec un placebo ne soutiennent pas son utilisation en ce qui concerne les facteurs de risque

cardiovasculaires. D'autres études sont nécessaires pour comprendre les incohérences de ces résultats car le Reishi peut représenter une réelle alternative au traitement des maladies cardio-métaboliques qui ne cessent de croître.

I.3.6 Intérêt dans la prise en charge du diabète

Le protéoglycane du Reishi cité précédemment fait de ce champignon, un champignon de choix dans la prise en charge de l'obésité. Il peut être utilisé en prévention, c'est-à-dire avant que le diabète se déclare, afin de réduire le facteur de risque de l'obésité et ce qu'il induit (tension artérielle élevée, cholestérol, surcharge pondérale, entre autres). Le Reishi peut également être utilisé en complément d'une thérapeutique allopathique et les recherches autour de ce champignon permettront peut-être de voir éclore une nouvelle classe d'antidiabétiques (82).

Le Reishi peut s'inscrire dans une prise en charge comprenant le Shiitake. L'intérêt par rapport au Maïtake est qu'il peut agir sur les importantes surcharges pondérales, il sera donc possible d'en utiliser un plus que l'autre en fonction du patient qui se présente.

I.4 Champignon du soleil : *Agaricus blazei*

I.4.1 Généralités



Figure 21 : *Agaricus blazei* (87)

Agaricus blazei ou champignon du soleil est un excellent comestible. Il est reconnu depuis de nombreuses années au Brésil pour ses propriétés médicinales, ce qui fait de lui un champignon sur lequel des très nombreuses études ont été menées et, par conséquent, qui a permis de développer de nombreuses connaissances à son sujet. A l'origine, il a été cultivé comme champignon alimentaire aux États-Unis mais, il a rapidement laissé sa place au champignon de Paris. Dans les années 1960, les Japonais ont activement repris sa culture car ils considéraient que, du fait de sa forte teneur en 1-3 d glucane, il pouvait concurrencer le traditionnel Shiitake comme immunostimulant. (38)

La confusion est facile entre l'*Agaricus blazei* et l'*Agaricus subrufescens* car, dans certains ouvrages, ils sont décrits comme étant de la même espèce alors que, dans d'autres, ils sont décrits comme deux espèces qui, bien qu'elles soient proches, possèdent de nombreuses différences. Une étude réalisée par R.W. Kerrigan et parue dans Mycologia en 2005, montre que la génétique de ces deux espèces en ferait finalement une seule et même espèce. (38)

I.4.2 Taxonomie

Tableau 4 : Taxonomie *Agaricus blazei* (16)

Règne	<i>Fungi</i>
Division	<i>Basidiomycota</i>
Ordre	<i>Agaricales</i>
Famille	<i>Agaricaceae</i>
Genre	<i>Agaricus</i>
Espèce	<i>blazei</i>

I.4.3 Description (38)

Le pied de l'*Agaricus blazei* mesure de 5 à 15 centimètres, est de couleur blanche, plus ou moins bulbeux, grêle et muni d'un anneau large et floconneux. Son chapeau mesure entre 8 et 20 centimètres et est d'aspect cubique à sa base avant de s'étaler tout en restant mamelonné, tandis que ses cuticules sont à écailles de couleur rousse sur fond pâle. Ses lamelles sont roses puis brunissantes, sa chair est blanche immuable. Ce champignon a une odeur d'amande et une saveur de noix.

I.4.4 Ecologie

Ce champignon nécessite un sol riche, proche des jardins, et des potagers. C'est une espèce saprophytique facile à cultiver. Il semble que cette espèce s'acclimate facilement, car on la retrouve dans des climats très différents. Initialement, il fut recensé en Amérique du Nord et au Brésil, et par la suite, aux Pays-Bas et en Grande-Bretagne. (38)

I.4.5 Propriétés et molécules d'intérêts

L'*Agaricus blazei* est un champignon composé de nombreuses molécules actives, les polysaccharides, les lipides (ergostérol), des protéines et des vitamines (B, C et D) entre autres. (88) Plusieurs études portent sur les propriétés immuno-régulatrices, antitumorales, anti-inflammatoires, hépato protectrices et antidiabétiques de l'*Agaricus blazei*. (88) Ces

propriétés peuvent être intéressantes dans la prise en charge du patient diabétique, mais elles nécessitent encore d'être étudiées pour en comprendre tous les fondements.

Une étude (89) sur l'association de l'*Agaricus blazei* à la metformine a été menée par des chercheurs chinois afin de mettre en évidence l'intérêt d'une association à long terme entre la médecine allopathique et la médecine traditionnelle chinoise. L'étude est un essai clinique en double aveugle avec un placebo et le champignon. Les patients inclus dans ces essais sont âgés de 20 à 75 ans et ont un diabète de type 2 depuis au moins 1 an. Pour être inclus il fallait que ces patients soient traités par Metformine ou gliclazide depuis plus de 6 mois. Les patients inscrits, aléatoirement, ont reçu un placebo ou un extrait de 1500 mg par jour d'*Agaricus blazei* pendant 12 semaines. Les résultats de l'étude ont montré que l'extrait de champignon améliore la résistance à l'insuline. (89) Il est nécessaire de pousser les recherches en incluant plus de patients et en le faisant sur des périodes plus longues afin de préciser le mécanisme d'action et de s'assurer d'une certaine reproductibilité.

I.4.6 Intérêt dans la prise en charge du diabète

L'*Agaricus blazei* est un champignon qui peut être introduit chez les patients diabétiques en complément de l'allopathie habituelle. Il peut permettre de ralentir l'escalade thérapeutique que peut subir le patient quand son diabète progresse. Dans un schéma thérapeutique classique, le traitement se fait d'abord avec une molécule puis deux et ainsi de suite. L'introduction de ce champignon en début de traitement permet de réduire les doses et ainsi les risques d'effets secondaires. Comme vu précédemment, la metformine expose à des risques d'acidose lactique et le gliclazide à des risques d'hypoglycémie, ainsi l'enjeu de réduire les doses se révèle être important.

Comme les autres champignons cités précédemment, il est à noter que l'introduction de l'*Agaricus blazei* dans la thérapeutique du patient peut être optimisée. Ce champignon s'adresse aux patients déjà traités pour le diabète et dont ce dernier progresse. Comme pour l'allopathie, il ne s'agit d'utiliser tous les bons champignons en même temps, mais de faire évoluer son conseil en fonction de la maladie. Les associations Shiitake/Maitake ou Shiitake/Reishi, en fonction du profil du patient, pourront être complétées par l'*Agaricus blazei* dans le cas où la maladie progresse.

I.5 Coprin chevelu : *Coprinus comatus*

I.5.1 Généralités



Figure 22 : *Coprinus comatus* (90)

Coprinus comatus ou Coprin chevelu est un excellent comestible. C'est un champignon riche en eau qui se liquéfie lorsque les spores sont mûres. C'est une espèce qui vieillit très rapidement et qui doit être consommée directement après le ramassage. Lorsque les lamelles sont roses, il est déjà trop tard pour le consommer, car cela provoque des indigestions. (38)

I.5.2 Taxonomie

Tableau 5 : Taxonomie *Coprinus comatus* (16)

Règne	<i>Fungi</i>
Division	<i>Basidiomycota</i>
Ordre	<i>Agaricales</i>
Famille	<i>Agaricaceae</i>
Genre	<i>Coprinus</i>
Espèce	<i>comatus</i>

I.5.3 Description

Son chapeau est ovoïde et allongé, peut atteindre 10 centimètres et recouvrir tout le pied de mèches blanches. Son pied est blanc, creux, avec un petit anneau vers la base qui disparaît rapidement. Ses lamelles sont blanches et peuvent rosir et noircir rapidement. (38)

I.5.4 Ecologie

Coprinus comatus est un saprophyte qui pousse en bord de chemin, en lisière des forêts, sur les pelouses ou les terrains sablonneux. Il a besoin d'un terrain riche en azote et peut être retrouvé durant l'été et jusqu'en octobre.

Ce n'est pas un champignon très compliqué, il s'adapte à différents climats. Cela a pour conséquence qu'il est présent sur les territoires où il a été implanté (Europe, Amérique du Nord, Islande, Australie et Nouvelle-Zélande). (38)

I.5.5 Propriétés et molécules d'intérêts

Le *Coprinus comatus* possède de nombreux polysaccharides, vitamines, et minéraux. Ses composés ont montré un intérêt dans la prise en charge de la néphropathie diabétique mais pas seulement. (91) Actuellement, ce champignon est étudié pour mettre en évidence ses propriétés antioxydantes, hépatoprotectrices, anti-androgènes, anti-inflammatoires et leur utilité dans la prise en charge des cancers. (91) En plus des molécules déjà citées, ce champignon contient également tous les acides aminés essentiels, ce qui permet de s'adapter à certains régimes particuliers.

Le *Coprinus comatus* est un champignon dont l'activité hypoglycémiante et néphroprotectrice a fait l'objet d'une étude. (92) Dans cette étude, il a été mis en évidence que les polysaccharides du mycélium de *Coprinus comatus*, modulent les voies PTEN / PI3K / Akt et Wnt-1/beta-caténine responsables des lésions rénales dans la néphropathie diabétique. (92) En plus de cet effet, les polysaccharides présents ont des propriétés qui aident à diminuer les facteurs de risques. La comatine est un polysaccharide hypoglycémiant, tandis que l'érgothionéine (figure 32) est un acide aminé qui est un puissant anti-oxydant comme la vitamine E. (91) Tous ces éléments renforcent et complètent la prise en charge diabétique pour prévenir des complications rénales. D'après le résultat de l'étude sur la prévention des néphropathies diabétiques (92), le *Coprinus comatus* pourrait représenter une alternative dans la prévention. Cependant, de nombreuses études doivent encore être menées pour réussir à le placer au mieux dans la prise en charge du patient. (93)

I.5.6 Intérêt dans la prise en charge du diabète

Le *Coprinus comatus* semble pouvoir s'inscrire dans une logique de prévention. Si ses propriétés hypoglycémiantes doivent encore faire l'objet de nombreuses recherches pour être quantifiées, son activité supposée sur la fonction rénale en fait un réel atout pour tous les patients diabétiques depuis plusieurs années. La néphropathie étant une complication très difficile à prévenir tant elle nécessite de la rigueur et une bonne observance pour le maintien d'une glycémie stable et basse.

Ce champignon arrive plus tardivement que les autres dans la supplémentation à la prise en charge globale. Les capacités de la fonction rénale diminuent avec l'âge, il sera donc intéressant d'initier le *Coprinus comatus* un peu plus tardivement dans la prise en charge du patient diabétique. La logique est donc de commencer par une association Shiitake/Maitake ou Shiitake/Reishi, qui sera poursuivie en fonction de l'évolution de la maladie par l'*Agaricus blazei*, pour ensuite initier le *Coprinus comatus* plus tard dans le temps ou si la fonction rénale se dégrade.

I.6 Laboratoire présentant des compléments alimentaires à base de ces champignons

C'est un exemple de plusieurs laboratoires proposant leurs compléments alimentaires à base de champignons. Nous pouvons constater que dans bon nombre d'entre eux, les extraits secs sont utilisés en macérat ou en poudre et commercialisés ainsi. Hifas da terra est un laboratoire espagnol qui extrait les molécules actives du champignon et les concentre de façon plus importante dans ses gélules. Le prix s'en trouve par conséquent plus élevé que d'autres marques mais la qualité des aussi est toute autre. D'autres gammes de compléments, comme Sunday naturelle et athanor, présentent ces champignons sous formes de gélules et de macérat. L'information sur l'étiquetage précise la teneur en extrait sec.

Malgré leur place dans la médecine traditionnelle chinoise, les champignons, sous forme de compléments alimentaires, peinent à s'implanter en France et en Europe. Leur statut de complément alimentaire ne nécessite pas d'AMM et cela les limite à des allégations de santé et non des indications thérapeutiques. En 2012, l'EFSA (European Food Safety Authority) et la Commission Européenne ont limité les allégations de santé relatives aux champignons. Désormais, les compléments alimentaires à base de champignons ne peuvent plus prétendre contribuer à :

- Maintenir les défenses immunitaires
- Contrôler la glycémie
- Stimuler le corps en phase d'épuisement

Ces allégations sont désormais interdites pour les compléments alimentaires à base de Shiitake, de Maitake et de Reishi. Cela représente un réel frein à leur utilisation en Europe.

II. Améliorer la prise en charge des complications

Comme évoqué précédemment, les complications diabétiques sont nombreuses. Ici nous allons présenter 3 champignons qui aident à prévenir ces effets à long terme. Dans un premier temps, *l'Hericium* permet de prévenir les effets neurologiques du diabète à long terme. Le *Lactarius*, le permet aussi mais dans un degré moindre, et sa présence dans cette partie repose surtout sur ses propriétés de protecteur rénal. Quant au Cordycep, il possède de nombreuses propriétés qu'il me semble nécessaire de préciser dans cette partie et qui englobent, plus largement que les deux autres, les troubles du diabète.

II.1 *Hericium erinaceus*

II.1.1 Généralités



Figure 23 : *Hericium erinaceus* (94)

En français, il est plus communément appelé Hydne hérisson, barbe de satyre, ou encore pom pom mushroom. C'est un bon comestible qui apparaît dans la pharmacopée traditionnelle chinoise. Il est utilisé depuis la dynastie des Ming, de 1368 à 1644, et il est réputé pour avoir une saveur proche du homard. Sachant cela, il est inscrit dans la liste rouge des espèces menacées dans 13 pays d'Europe et il faut éviter de le surconsommer. (38)

En 1950, le prix Nobel italien, Rita Levi Montalcini, a découvert les facteurs de croissance nerveuse et les effets sur la muqueuse gastrique. Ces propriétés peuvent être étendues à tous les champignons du Genre *Hericium*, mais le chef de file reste *Hericium erinaceus*.

II.1.2 Taxonomie

Tableau 6 : Taxonomie *Hericium erinaceus* (16)

Règne	<i>Fungi</i>
Division	<i>Basidiomycota</i>
Ordre	<i>Russulales</i>
Famille	<i>Hericiaceae</i>
Genre	<i>Hericium</i>
Espèce	<i>Erinaceus</i>

II.1.3 Description (38)

L'*Hericium erinaceus* possède un pied court voire inexistant, un chapeau qui se développe de façon latérale et un hyménium qui se développe en aiguillons long sur le chapeau, qui lui est duveteux, jaune, et bruissant sur les extrémités. Sa chair est ferme, de couleur blanche et a une saveur douce à la dégustation. Ce champignon est retrouvé en touffe dense de 20 à 25 cm de largeur.

II.1.4 Ecologie

L'*Hericium erinaceus* est un champignon lignicole qui pousse surtout sur du bois mort, ou encore les arbres affaiblis. Plusieurs arbres peuvent être concernés, mais le plus souvent ce sont le chêne et le hêtre dont il pourrit le bois. On le retrouve à la fin de l'été et jusqu'à tard dans l'année. C'est une espèce rare à l'état sauvage en France mais il est facilement cultivable.

Il est originaire de l'hémisphère nord et plus ou moins commun selon les endroits. En effet, il est fréquent de le rencontrer en Amérique du Nord, mais plus rare en Europe. On le rencontre aussi en Asie et en Extrême Orient. (38)

II.1.5 Propriétés et molécules actives

a) L'Héricénone

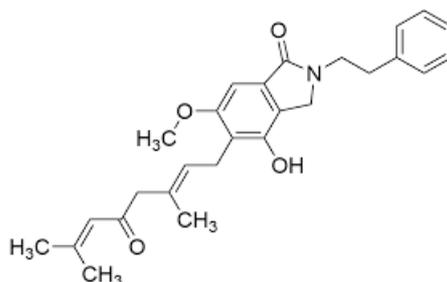


Figure 24 : Structure moléculaire de l'Héricénone B (95)

L'héricénone est un groupe de molécules allant de A à H, isolées à partir du mycélium d'*Hericiium erinaceus*. (96) Ces molécules présentent une activité intéressante sur le système nerveux. Des chercheurs de l'Université de Shizuoka au Japon étudient l'*Hericiium* et ses molécules actives depuis plus de 30 ans. (96) Leurs recherches montrent que l'Héricénone lutte contre le stress oxydatif causé par un excès de cortisol, mais aussi, qu'elle stimule la sécrétion de facteurs de croissance nerveuse (NGF = nerve growth factor). (97) Ainsi, l'*Hericiium erinaceus* pourrait lutter contre l'anxiété et la dépression, mais surtout, il lutte contre la dégénérescence du système nerveux. (97)

b) Erinacine

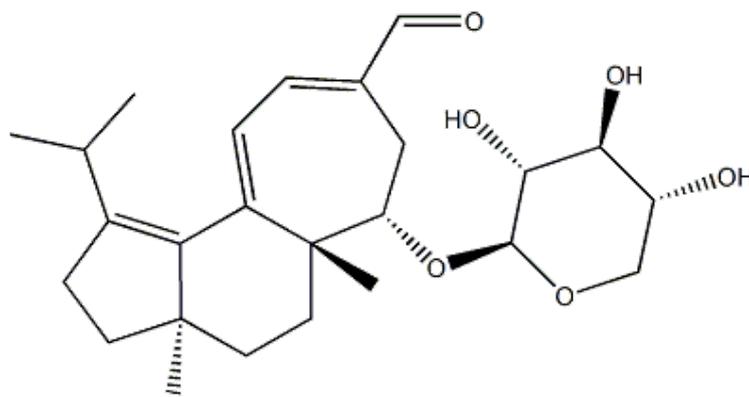


Figure 25 : Structure moléculaire de l'Erinacine A (98)

L'érinacine est un groupe de molécules allant de A à I isolées à partir du mycélium d'*Hericiium erinaceus*. (96) . Les cellules microgliales sont les macrophages du tissu nerveux. Ces molécules régulent la neuro-inflammation en modulant l'activité microgliale. Dans des conditions pathologiques, elles sont responsables de neurotoxicité par leurs fortes propriétés pro-inflammatoires. Ces propriétés sont actuellement étudiées pour la prise en charge de maladies neurodégénératives de type maladie d'Alzheimer. La maladie d'Alzheimer est une des conséquences au long terme d'une hypertension non ou mal contrôlée, cette hypertension qui est elle-même une comorbidité fréquente dans le diabète de type II. De plus, cette molécule présente une réelle alternative pour préserver le système nerveux. (96)

II.1.6 Intérêt dans la prise en charge du diabète

L'*Hericiium erinaceus* présente un réel intérêt dans la prévention de la dégénérescence nerveuse. La rétinopathie et les autres neuropathies citées dans la partie 2 sont directement concernées par cela. Dans les deux cas ce sont des tissus nerveux qui finissent par ne plus être fonctionnels. Que cela soit causé par l'âge, l'hypertension, ou encore l'hyperglycémie, l'*Hericiium* produit des molécules capables de préserver les cellules nerveuses. (96, 97)

Sachant cela, ce champignon, contrairement à ceux cités dans la première partie, ne lutte pas directement contre le diabète. Il n'est d'ailleurs pas spécifique du diabète et sera utilisé seulement en prévention de la dégénérescence nerveuse à long terme. Pour ce champignon il n'est pas forcément nécessaire d'en parler avec le médecin car il ne nécessite pas d'adaptation de posologie. Il peut être introduit à n'importe quel moment dans la prise en charge du patient diabétique, mais aussi dans d'autres pathologies telles que l'hypertension.

II.2 *Cordycep sinensis*

II.2.1 Généralités



Figure 26 : *Cordycep sinensis* (99)

Le *Cordycep sinensis*, ou encore *Ophiocardyceps sinensis* est mieux connu sous le nom de yartsagunbu en tibétain, où il a été principalement utilisé. C'est l'un des rares champignons qui n'a aucune valeur culinaire. Il représente, avec le ginseng, un des fleurons de la pharmacopée chinoise autrefois réservée au Dalaï-Lama et à l'empereur de Chine. Il est ramassé à l'état sauvage au Tibet, et est surconsommé du fait de sa réputation. (38)

II.2.2 Taxonomie

Tableau 7 : Taxonomie *Cordycep sinensis* (16)

Règne	<i>Fungi</i>
Division	<i>Ascomycota</i>
Ordre	<i>Hypocreales</i>
Famille	<i>Ophiocordycipitaceae</i>
Genre	<i>Ophiocordyceps</i>
Espèce	<i>sinensis</i>

II.2.3 Description

Le *Cordycep sinensis* est un champignon possédant une forme de petite massue effilée de couleur noire croissant sur la tête d'une chenille. Il est d'une taille équivalente à une allumette standard. (38)

II.2.4 Ecologie

Le Cordycep est un parasite de la chenille du lépidoptère de la famille des Thitarodes. Cette chenille vit sous terre durant l'hiver, et se développe pendant 4 à 5 ans en se nourrissant des arbustes et des arbres des haut plateaux tibétains. Elle va ingérer des spores de cordyceps et cela va développer un mycélium. Ce dernier se développe en tuant la chenille, puis la momifie de l'intérieur pour développer une « corne », qui est en fait le carpophore, d'une longueur proche de la taille de la chenille elle-même. (38) Quand le champignon est mûr, le champignon produit des spores et contamine ainsi toute une colonie. On le retrouve principalement en Asie, notamment au Tibet et au Népal, à 4000 mètres d'altitude. (38)

Les nombreuses propriétés de ce champignon peuvent être élargies au genre Cordycep, même s'il reste le chef de file et celui dont les études ont été les plus nombreuses. C'est un champignon qui souffre de sa réputation. En effet, il est victime de surconsommation depuis que ses propriétés ont été connues et cela provoque de multiples complications. La revente de ces champignons peut aller jusqu'à 20 000 euros le kilogramme, ce qui provoque l'exploitation des femmes et des enfants dans ces pays en voie de développement et souffrant de problèmes économiques. (38)

De plus, de nombreux laboratoires proposent ce champignon à des prix déraisonnables et avancent comme argument qu'il a le pouvoir de résoudre tous les maux. Il est important de rappeler le besoin de vigilance du pharmacien et de ne pas faire du charlatanisme en simplifiant le plus possible les propriétés et ce, surtout pour une vente.

II.2.5 Propriétés et molécules actives

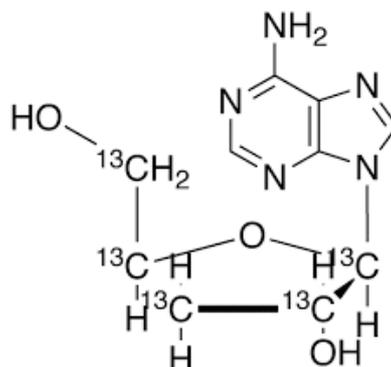


Figure 27 : Structure moléculaire de la Cordycepine (100)

La molécule active du *Cordycep sinensis* est la Cordycepine. Le noyau de type stéroïdien de cette molécule en fait un principe actif qui a de nombreux effets. Ce champignon stimule la production de testostérone chez l'homme. (101) Cela présente ses avantages quand le patient prend de l'âge, ou quand le patient est jeune, afin d'accompagner la reprise du sport. Ce champignon est également un puissant anti-oxydant, ce qui a pour effet d'éviter le vieillissement des tissus et notamment du système nerveux. (101) La cordcepine protège également les tubules rénaux contre les molécules néphrotoxiques et les antibiotiques. (101) Au niveau cardiovasculaire, cette molécule a des propriétés relaxantes, antiarythmiques et anti-agrégantes plaquettaires. (102) La cordycepine augmente la sensibilités des récepteurs à l'insuline, ce qui fait du Cordycep un champignon qui diminue la glycémie. (101)

II.2.6 Intérêt dans la prise en charge du diabète

Comme évoqué précédemment, le *Cordycep sinensis* présente de nombreuses propriétés qui peuvent être intéressantes dans l'accompagnement du patient diabétique. La raison pour laquelle il ne se trouve pas dans la première partie est sa polyvalence. C'est un complément alimentaire que l'on pourra prendre tous les jours et qui peut aider à la prise en charge de nombreuses pathologies. Dans le diabète, il peut accompagner la reprise d'activité sportive car il favorise la production de testostérone (101), ainsi il peut avoir une influence sur l'obésité et indirectement la tension artérielle. Il diminue également la tension, qui est généralement une comorbidité du diabète de type II. Il favorise la fonction rénale et évite le vieillissement cellulaire, cela en fait un allié de poids dans la prévention des complications du patient diabétique. (101) Le *Cordycep sinensis* englobe beaucoup de bienfaits et pourrait être consommé par un grand nombre de personnes.

II.3 *Lactarius deliciosus*

II.3.1 Généralités



Figure 28 : *Lactarius deliciosus* (103)

Le lactaire délicieux est un excellent comestible. Il est très populaire dans le sud de la France et proche du bassin méditerranéen. Il doit son nom à Carl Von Linné qui l'a initialement nommé *Agaricus deliciosus*. (38)

II.3.2 Taxonomie

Tableau 8 : Taxonomie *Lactarius deliciosus* (16)

Règne	<i>Fungi</i>
Division	<i>Basidiomycota</i>
Ordre	<i>Russulales</i>
Famille	<i>Russulaceae</i>
Genre	<i>Lactarius</i>
Espèce	<i>Déliciosus</i>

II.3.3 Description

Le *Lactarius deliciosus* est un champignon possédant un pied creux, court, plus ou moins blanc, à scrobicules latérales oranges foncées. Son chapeau est déprimé au centre et de couleur orange carotte, tandis que son hyménium possède des lames serrées décurrentes et oranges foncées. Sa chair est granuleuse et un latex orange est visible sur les lames. (38)

II.3.4 Ecologie

C'est un champignon lié aux résineux sur sol acide et sablonneux. On le retrouve dans les bois de pins sylvestres et il apparaît à l'automne. C'est un champignon mycorhizien mais il reste facile à cultiver. Il est originaire du bassin méditerranéen mais, de nos jours, on peut en trouver partout : en Amérique du Nord, du Sud, en Australie ou encore en Nouvelle-Zélande, puisqu'il a su s'exporter et s'adapter à de nouveaux climats. (38)

II.3.5 Propriétés et molécules actives

Le lycopène est la molécule active du *Lactarius deliciosus* il fait partie de la famille des caroténoïdes.

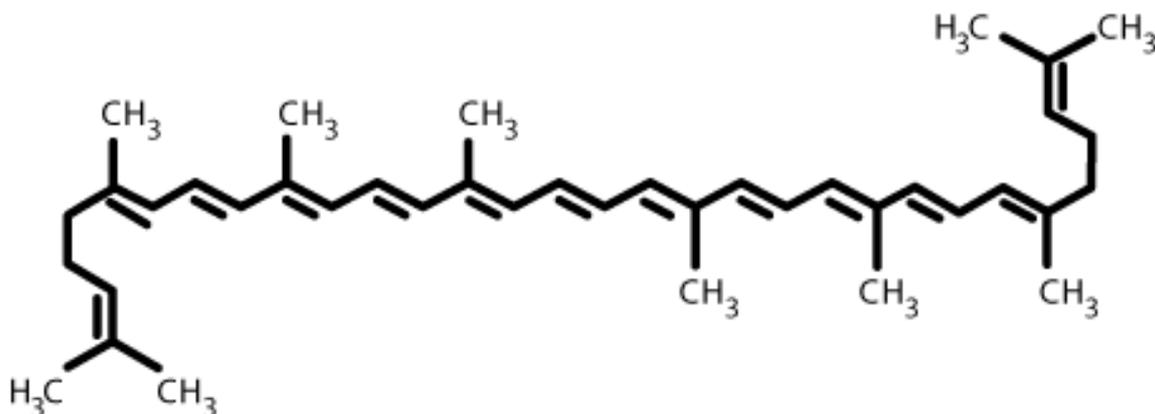


Figure 29 : Structure moléculaire du Lycopène (104)

Le lycopène est une molécule qui a une forte activité antioxydante, (105) cela place le *Lactarius deliciosus* comme un champignon très polyvalent. En effet, cet effet anti-oxydant est recherché dans la prévention de nombreuses maladies, telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète, ou encore la dégénérescence nerveuse. (105) Le *Lactarius deliciosus* est actuellement étudié afin de déterminer son intérêt dans la prévention de la néphropathie diabétique. (105)

Dans ce champignon on retrouve également le mannitol, qui a est présent également dans le *Lentinula edodes*. C'est une molécule qui favorise la diurèse et donc le bon fonctionnement de tout le système rénal.

Le *Lactarius deliciosus* présente également des qualités nutritionnelles car il a beaucoup de protéines et de fibres pour une faible teneur en matières grasses. (105) C'est donc un champignon, comme le *Cordycep sinensis*, qui peut accompagner la reprise du sport ou un régime. Ce champignon est un aliment qui peut répondre aux besoins d'un régime hypocalorique. (105)

Le *Lactarius deliciosus* exercerait une activité hypoglycémiant en ayant une action sur l'absorption du glucose. Il aurait une activité similaire aux médicaments de la classe des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase qui sont des anti-diabétiques oraux. (105) L'α glucosidase est une enzyme qui dégrade les glucides pour les rendre plus assimilables dans le bol alimentaire et qui permet à notre système digestif de mieux les assimiler. Cependant ils présentent d'importants effets secondaires pour les patients au niveau du tractus digestif. Ces effets secondaires que n'a pas le *Lactarius deliciosus* du fait de sa forte teneur en fibres.

II.3.6 Intérêt dans la prise en charge du diabète

Le *Lactarius deliciosus* est un champignon intéressant dans la prise en charge du diabète, on le retrouve en France dans les périodes où alterne la pluie et l'ensoleillement (38). Ses propriétés n'en font pas un champignon principal dans la prise en charge du diabète car il diminue la glycémie par l'absorption, et ce n'est pas un des principaux mécanismes recherchés dans la prise en charge précoce du diabète. Cette fonction peut donc servir plus tard et ce champignon sera principalement utilisé pour prévenir les néphropathies diabétiques. Son initiation dans la prise en charge, comme l'*Hericium erinaceus*, sera tardive pour prévenir les effets à long terme du diabète.

III. Autres champignons présentant un intérêt dans la prise en charge du diabète

Dans cette partie, nous allons évoquer les champignons principalement anti-oxydants, anti-inflammatoires ayant une faible activité sur la glycémie voire pas du tout. Ils sont plus communs et peuvent être consommés naturellement à l'état frais car ils sont facilement accessibles. Ils sont consommés quotidiennement dans des régions du monde et il est nécessaire d'en préciser les propriétés.

III.1 Chaga : *Inonotus obliquus*

III.1.1 Généralités



Figure 30 : *Inonotus obliquus* (106)

Le Chaga, ou *Inonotus obliquus*, est un champignon sans valeur culinaire. Il est traditionnellement utilisé en boisson chaude dans les pays de l'Est de la Russie ainsi qu'au Canada. Il est consommé pour faire face à l'hiver, comme on consommerait un café. Il est principalement utilisé comme adjuvant dans les traitements anticancéreux, mais il possède de nombreuses autres propriétés qui le rendent intéressant au-delà même de la prise en charge du diabète. C'est un champignon médicinal reconnu par les autorités soviétiques, l'académie médicale des sciences de Moscou, en 1955 et il est utilisé dans le traitement du cancer en Australie. (38)

III.1.2 Taxonomie

Tableau 9 : Taxonomie *Inonotus obliquus* (16)

Règne	<i>Fungi</i>
Division	<i>Basidiomycota</i>
Ordre	<i>Hymenochaetales</i>
Famille	<i>Hymenochaetaceae</i>
Genre	<i>Inonotus</i>
Espèce	<i>obliquus</i>

III.1.3 Description

L'*Inonotus obliquus* est une masse brune, chargée de mélanine, croissant comme une grosse tumeur sur le bouleau. Il a un aspect verruqueux et peut prendre une dimension importante. (38)

III.1.4 Ecologie

Il parasite les bouleaux blancs et peut aller jusqu'à tuer l'arbre en quelques années. Une fois que l'arbre est mort, le carpophore apparait et produit des spores capables de contaminer d'autres bouleaux. Les climat froid et l'altitude favorisent son développement. (38)

III.1.5 Propriétés et molécules actives

Deux études ont été marquantes pour le choix de ce champignon. La première étude porte sur l'activité antidiabétique des polysaccharides d'*Inonotus obliquus* et leur mécanisme d'action. (107) La deuxième étude porte sur la forte activité antioxydante et immunologique de trois complexes de lignine isolés à partir d'*Inonotus obliquus*. (108)

Pour démontrer une l'activité antidiabétique des polysaccharides, ce sont des souris qui ont été utilisées. Le diabète de ces souris a été induit par la streptozotocine qui est une molécule de la famille des nitroso-urées et qui provoque une déplétion des cellules pancréatiques, et ainsi un diabète. (107) Sur ces sujets, les effets de la metformine et d'extrait d'*Inonotus obliquus* administrés simultanément ont été étudiés en comparaison de la metformine seule. Ce test a duré quatre semaines et la metformine a été administrée à 120mg/kg conjointement à l'*Inonotus obliquus* à 50mg/kg. Au sein des souris traitées par *Inonotus* un changement de poids corporel ainsi qu'une diminution de la glycémie à jeun ont été observés. (107) Pendant cette étude, des examens histologiques et morphologiques ont été effectués, ils ont montré que l'*Inonotus* répare les lésions sur le tissu fonctionnel rénal qui sont les néphrons. Le facteur nucléaire κB (NF- κB) s'est montré être un facteur intervenant

dans l'insuffisance par son activité pro inflammatoire. L'*Inonotus* semble inhibé ce facteur et ainsi éviter la détérioration de la fonction rénale. (107)

Pour étudier l'activité antioxydante et immunostimulante d'*Inonotus obliquus*, ce sont trois lignines de poids moléculaire différentes qui ont été extraites à partir de ce champignon. Les résultats ont montré que ces trois molécules étaient capables de piéger les radicaux libres responsables du stress oxydatif. (108) Les test immunologiques menés lors de cette étude ont montré que lignines stimulent de façon significative l'activité phagocytaire dans les macrophages. (108)

L'*Inonotus obliquus* aurait pu se trouver dans les parties précédentes au vu de ses propriétés. Il se trouve ici car c'est un champignon de consommation en tisane par exemple. Avant que ce champignon soit utilisé autrement, il faudra confirmer ses propriétés ainsi que ses mécanismes d'actions. Etant un champignon traditionnel Russe, (38) ce pays est en avance sur son utilisation, mais à l'heure actuelle nous en sommes qu'au début. Il est cependant intéressant de le citer car, s'il ne lutte pas principalement contre le diabète, et n'est pas spécifique de la prise en charge du diabète, l'*Inonotus obliquus* peut être consommé au même titre que le café du matin ou la tisane du soir et avoir des effets bénéfiques sur le patient diabétique.

III.2 Bolet : *Boletus edulis*

III.2.1 Généralités



Figure 31 : *Boletus edulis* (109)

C'est un champignon très connu et très commun dans les forêts françaises. Il est généralement réputé pour ses qualités gustatives mais on ne pense pas une seule seconde à ses propriétés. Les plus gros cèpes peuvent peser jusqu'à 1 kilogramme. (38)

III.2.2 Taxonomie

Tableau 20 : Taxonomie *Boletus edulis* (16)

Règne	<i>Fungi</i>
Division	<i>Basidiomycota</i>
Ordre	<i>Boletales</i>
Famille	<i>Boletaceae</i>
Genre	<i>Boletus</i>
Espèce	<i>edulis</i>

III.2.3 Description

Le *Boletus edulis* est un champignon marron avec une cuticule pâle parfois visible. Son hyménium est en tube de couleur crème. Son stipe est fibreux et marron pâle. (38)

III.2.4 Ecologie

Ce champignon se trouve en abondance dans les forêts, en lisière des chênes, des hêtres, des châtaigniers et autres feuillus, mais aussi sous des résineux tels que les pins, les sapins et les épicéas.

Le sol et l'altitude ont peu d'influence sur la pousse de ce champignon, mais le climat tient un rôle fondamental. Il pousse généralement de septembre à novembre, dès la fin de l'été, grâce au choc thermique et à l'humidité de cette période. (38)

III.2.5 Propriétés et molécules actives

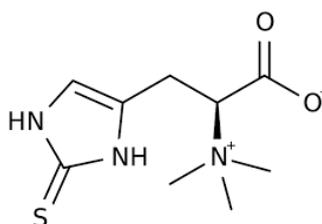


Figure 32 : Structure moléculaire de l'Ergothionéine (110)

L'Ergothionéine est un acide aminé qui est présent dans le *Boletus edulis*. Cette molécule exerce une activité antioxydante importante, en piégeant les radicaux libres et en limitant les réactions inflammatoires. (111) Elle présente un intérêt dans la prise en charge du vieillissement vasculaire, dans la dégénérescence des tissus nerveux, ou encore dans la néphropathie du diabétique. (111)

III.2.6 Intérêt dans la prise en charge du diabète

Le *Boletus edulis* est un champignon présent en France et reconnu pour son gout. (38) Il est donc intéressant pour le pharmacien d'en faire la promotion notamment auprès de ses patients diabétiques. C'est une variation dans l'alimentation qui suit les saisons et qui au-delà du champignon en lui-même permet de promouvoir l'activité physique au pré du patient. Cette approche implique que le patient pratique la cueillette et permet au professionnel de santé d'initier une activité aux patients les plus récalcitrant. Le *Boletus edulis* se trouve dans cette partie car il présente des intérêts limités en comparaison aux champignons cités précédemment et sa consommation peut suivre les saisons sans la nécessité d'être régulier.

III.3 Pleurotes : *Pleurotus cornucopiae*

III.3.1 Généralités



Figure 33 : *Pleurotus cornucopiae* (112)

En français, il est plus communément appelé Pleurote corne d'abondance. Il est comestible et largement cultivé en Europe. On le retrouve aisément dans la forêt, mais aussi dans les étals des magasins bio ou chez le primeur. Il est également possible de le cultiver soi-même grâce à des kits. (38)

III.3.2 Taxonomie

Tableau 31 : Taxonomie *Pleurotus cornucopiae* (16)

Règne	<i>Fungi</i>
Division	<i>Basidiomycota</i>
Ordre	<i>Agaricales</i>
Famille	<i>Pleurotaceae</i>
Genre	<i>Pleurotus</i>
Espèce	<i>cornucopiae</i>

III.3.3 Description

Le *Pleurotus cornucopiae* se trouve en touffes denses. Son chapeau mesure 5 à 15 cm de diamètre, sa marge est lisse, enroulée sur les bords et il est creusé en son centre. Ses lames sont blanches, décurrentes, se prolongeant sur le pied et possèdent une odeur agréable. Son pied est pâle, court, fibreux à chair blanche et de saveur douce. (38)

III.3.4 Ecologie

Le pleurote croît en touffes sur de vieux troncs ou de vieilles souches d'arbres feuillus morts, surtout de chêne et d'orme. C'est donc un champignon saprophyte. On le rencontre de mai à novembre, en plaine et moyenne montagne. (38)

III.3.5 Intérêt dans la prise en charge du diabète

Tableau 42 : Valeur nutritionnelles des Pleurotes pour 100 grammes (113)

Calories	26 kcal
Protéines	3.1 g
Glucides	1.5 g
Lipides	0.4 g
Fibres	2.4 g

Les pleurotes sont riches en vitamines : B1/B2/B3/B5/B6/B9. Les vitamines sont des substances organiques indispensables au métabolisme de l'être vivant et ne peuvent pas être produites par l'hôte lui-même. (114) Elles doivent obligatoirement être apportées par l'alimentation.

Les oligoéléments sont des éléments chimiques présents en très faible quantité dans l'organisme. Ils sont nécessaires à la vie de l'organisme. Les Pleurotes contiennent : le cuivre (Cu), le fer (Fe), le zinc (Zn) et le phosphore (P). (114)

La qualité principale des pleurotes est surtout nutritionnelles. Elles représentent un parfait complément alimentaire dans la prise en charge de la surcharge pondérale ainsi que dans l'accompagnement d'un rééquilibrage alimentaire. Les vitamines et les oligoéléments sont trop souvent négligés dans la mise en place d'un régime alimentaire trop strict. Ils sont pourtant essentiels au bon fonctionnement de l'organisme. Ce sont d'ailleurs deux éléments centraux de l'approche nutritionnelle médicalisée qu'est la micronutrition. (114) Les pleurotes sont donc les seuls champignons cités qui n'aident qu'à la prise en charge de l'obésité.

Conclusion

Le diabète de type II est une maladie métabolique qui ne se limite pas uniquement au contrôle de la glycémie. Dans la partie 2, nous avons vu que cette maladie touche finalement tous les systèmes, le système cardiovasculaire, le système rénal, le système nerveux, voir même la vision. Si des prédispositions génétiques et héréditaires existent, elles ne sont pas la seule cause d'apparition du diabète, et elles n'imposent pas un diabète obligatoire, elles en favorisent l'apparition. C'est bien le mode de vie actuel avec un rapport à la nourriture qui a évolué dans le mauvais sens au profit des matières grasses et du sucre, ainsi qu'une réduction globale de l'activité physique et une augmentation de la sédentarité dans la population qui favorise le diabète de type II.

Comme pour toutes les maladies dont la prévalence est importante, des recherches ne cessent d'être menées sur la thérapeutique et la meilleure prise en charge possible. Le pharmacien a une place centrale dans la prévention, c'est lui le dernier maillon de la chaîne avant la délivrance des médicaments au patient. Le pharmacien a un contrôle sur ce qui est délivré, mais aussi la bonne observance du patient. La mycothérapie étant au stade de complément alimentaire en France, il sera très rare de voir des médecins se développer sur cette discipline. En comparaison, l'homéopathie a vu se développer des médecins homéopathes, car cette médication a été, un jour, remboursée. C'est à ce jour la seule discipline de médecine dite « naturelle » qui a connu une telle opportunité.

Le pharmacien, vis-à-vis du diabète de type II, analyse les ordonnances de ses patients et voit souvent toutes les comorbidités développées dans la partie 2. Le traitement du diabète s'accompagne d'un traitement pour la tension, ou encore d'un traitement pour l'hypercholestérolémie pour ne citer qu'eux. Désormais, en s'appuyant sur la médecine traditionnelle chinoise, mais aussi, sur ce qui se fait à travers le monde (Russie, Brésil, Asie...) le pharmacien peut jouer son rôle dans la prévention grâce à la mycothérapie. La prévention reste un domaine où il est difficile de s'exprimer car l'objectif final est que le patient n'ait pas de soucis de santé. En France, le système de santé est fait pour soigner « gratuitement » (remboursé) quand on est malade, c'est donc difficile d'expliquer qu'il faut payer pour éviter d'être malade.

Comme nous l'avons vu dans la partie 3, de nombreux champignons peuvent participer à la prise en charge des comorbidités. Le Shiitake (*Lentinula edodes*), le Maïtake (*Grifolia frondosa*) et le Reishi (*Ganoderma lucidum*) sont les 3 champignons autour desquels va se faire la prise en charge de la glycémie, de l'obésité, de l'hypercholestérolémie et de l'hypertension artérielle. L'association sera adaptable au patient et devra se faire en accord avec le médecin, car cela risque d'altérer l'équilibre trouvé avec son traitement allopathique

habituel. Ces trois champignons peuvent être utilisés à un stade précoce ou même en cas de prédiabète en cas d'hypercholestérolémie et d'obésité importante. L'*Agaricus blazei* est un champignon que l'on introduit dans un diabète qui évolue, quand le patient commence à prendre des doses importantes de médicament et qu'il faut rajouter des molécules. Le *Coprinus comatus* s'inscrit dans la même logique que le champignon du Soleil et sera introduit plus tardivement pour compléter la prise en charge et prévenir les complications rénales du patient diabétique.

Le *Cordycep sinensis*, l'*Hericium erinaceus* et le *Lactarius deliciosus* sont des champignons qui ne s'adressent pas seulement aux patients diabétiques. Ces champignons présentent un réel intérêt dans la prévention ou la prise en charge de certaines comorbidités. Le *Codycep sinensis* permet une reprise de l'activité physique, diminue le cholestérol et la glycémie. Ainsi il lutte directement contre l'obésité qui est un facteur que l'on retrouve régulièrement chez les patients diabétiques mais pas seulement. L'*Héricium erinaceus* aide à prévenir la dégénérescence nerveuse pour les patients diabétiques à un stade avancé de la maladie, ce champignon peut servir à la prévention du pied diabétique par exemple. Cependant, son intérêt ne se limite pas qu'au diabète, on sait par exemple que l'hypertension artérielle aussi peut provoquer une dégénérescence nerveuse et favoriser la survenue de maladie comme la maladie d'Alzheimer. Le *Lactarius déliciosus* aide à la prévention de la maladie rénale du patient diabétique, et comme pour les deux autres champignons précédents, cela ne se limite pas aux patients diabétiques.

L'*Inonotus obliquus*, le *Boletus edulis* et les Pleurotes, sont des champignons que l'on peut facilement retrouver dans la nature. Il arrive même que les patients en consomment sans se douter des bienfaits de ces champignons. Ce qui est intéressant avec ces champignons c'est de pouvoir les retrouver dans nos forêts en France, et de pouvoir les consommer en les intégrant dans nos repas. Que ce soit pour renforcer l'activité de son système immunitaire grâce à l'*Inonotus obliquus*, pour les propriétés antioxydante du *Boletus edulis*, ou encore pour intégrer des pleurotes dans son régime alimentaire, ces trois champignons peuvent convenir à tous les patients et pas uniquement à ceux atteints de diabète.

Pour conclure, je dirais que l'utilisation de la mycothérapie à grande échelle risque de prendre du temps mais que c'est un vaste sujet très prometteur qui pourrait considérablement améliorer la qualité de vie des personnes diabétiques. Cependant, plusieurs freins se dressent devant ce domaine. Le statut de complément alimentaire facilite l'accès à la mycothérapie mais freine son développement au niveau des recherches scientifiques. En suivant la règle des allégations de santé et en s'appuyant sur les recherches faites en Asie, il est possible de commercialiser des compléments alimentaires à base de champignon. La mycothérapie en elle-même n'avancera pas, ni sur le plan

scientifique, ni sur le plan des recherches, ni sur le plan des découvertes. De plus, le statut de complément alimentaire ne fera jamais monter les champignons dans les recommandations officielles. Cela sous-entend que le pharmacien doit lui-même faire la démarche auprès de ses patients sans réel soutien vis-à-vis de la communauté scientifique. Pour finir, ce statut ne permet pas à la mycothérapie de jouer un autre rôle que celui de la prévention, et cela même si certains d'entre eux présentent des mécanismes d'action prometteurs.

Références bibliographiques

1. Larousse, Éditions. « Carl von Linné - LAROUSSE ». Consulté le 19 juin 2023. https://www.larousse.fr/encyclopedie/personnage/Carl_von_Linn%C3%A9/130020.
2. Universalis, Encyclopædia. « CARL VON LINNÉ ». Encyclopædia Universalis, Consulté le 13 avril 2022. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/carl-von-linne/>.
3. author, Unknown authorUnknown. *Deutsch: Jean-Jacques Paulet 1775*. 1775. Jean-Jacques Paulet: 'Recherches historiques et physiques sur les maladies épizootiques, ... publiées par ordre du Roi, Editura Ruault, Paris 1775. Consulté le 19 juin 2023. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Jean-Jacques_Paulet_1.png.
4. Jean-Jacques Paulet, et Jean-Jacques Paulet. *Traité des champignons*. Paris : Imprimerie royale « “puis” » nationale, 1790.
5. « Archival Collection: Robert Harding Whittaker Papers - Cornell University Library Digital Collections Search Results ». Consulté le 19 juin 2023. https://digital.library.cornell.edu/catalog?f%5Barchival_collection_tesim%5D%5B%5D=Robert+Harding+Whittaker+papers&search_field=all_fields.
6. Whittaker, R. H., et Lynn Margulis. « Protist Classification and the Kingdoms of Organisms ». *Biosystems* 10, n° 1 (1 avril 1978): 3 – 18. Consulté le 13 avril 2022. [https://doi.org/10.1016/0303-2647\(78\)90023-0](https://doi.org/10.1016/0303-2647(78)90023-0).
7. Lynch, Melissa. « Professor David Hibbett Named AAAS Fellow, Recognized as Highly Cited Researcher ». *Clark Now | Clark University* (blog), 29 novembre 2018. Consulté le 19 mars 2023. <https://clarknow.clarku.edu/2018/11/29/professor-david-hibbett-named-aaas-fellow-recognized-as-highly-cited-researcher/>.
8. « Assembling the Fungal Tree of Life ». Consulté le 19 juin 2023. <https://aftol.umn.edu/>.
9. Hibbett, David, M. Binder, Joseph Bischoff, Meredith Blackwell, Paul Cannon, Ove Eriksson, S.M. Huhndorf, Tanetta James, Paul Kirk, et Robert Lücking. « A higher-level phylogenetic classification of the Fungi ». *Mycol Res* 111 (30 novembre 2006).
10. Hibbett, David, M. Binder, Joseph Bischoff, Meredith Blackwell, Paul Cannon, Ove Eriksson, S.M. Huhndorf, Tanetta James, Paul Kirk, et Robert Lücking. « A higher-level phylogenetic classification of the Fungi ». *Mycol Res* 111 (30 novembre 2006).
11. Universalis, Encyclopædia. « FLEMING : DÉCOUVERTE DE LA PÉNICILLINE ». Encyclopædia Universalis. Consulté le 13 avril 2022. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/fleming-decouverte-de-la-penicilline/>.
12. « Alexander Fleming ». In *Wikipédia*, 28 mai 2023. Consulté le 19 juin 2023. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Alexander_Fleming&oldid=204683271.
13. concettod. « Jean F. Borel e la scoperta della ciclosporina ». *Storia della Medicina. SITO & BLOG* (blog). Consulté le 13 avril 2022. <http://www.storiadellamedicina.net/jean-f-borel-e-la-scoperta-della-ciclosporina/>.
14. Chester, Adrian, et Ahmed El Guindy. « From Fleming to Endo: The Discovery of Statins ». *Global Cardiology Science & Practice* 2021, n° 4 (31 décembre 2021): e202132. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2021.32>.
15. « Les Spermatophytes (Phanérogames). » Consulté le 13 avril 2022. <https://www.cosmovisions.com/phanerogames.htm>.
16. « Classification des espèces - LAROUSSE ». « Définitions : cryptogame - Dictionnaire de français Larousse ».
17. « La Taxinomie (ou taxonomie) actuelle des champignons — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre ». Consulté le 15 mai 2022. <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/biodiversite/dossiers-thematiques/diversite-biologique-du-sol/les-champignons-du-sol-1/generalites/la->

- taxinomie-ou-taxonomie-actuelle-des-champignons.Larousse, Éditions.
17. Consulté le 13 avril 2022.
<https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/bapp/2019/microorganismes%20eucaryotes.pdf>
 18. ResearchGate. « Figure 1 : Morphologie Des Champignons à Formes Classiques... » Consulté le 19 juin 2023. https://www.researchgate.net/figure/Morphologie-des-champignons-a-formes-classiques_fig1_326065366.
 19. Bon M, 2004. Champignon de France et d'Europe occidentale, Editions Flammarion.
 20. « Community Santé : Biodiversité ». Consulté le 19 juin 2023. <https://community-sante.unilim.fr/course/index.php?categoryid=22>.
 21. Eyssartier, Guillaume, et Pierre Roux. Guide des champignons - France et Europe - 4e édition. 4e édition. Paris : BELIN, 2017.
 22. Courtecuisse R, 2007. Guide des champignons de France et d'Europe, éd Delachaux et Niestlé, 479p.
 23. « Processus écologiques - Les champignons saprophytes ». Consulté le 13 avril 2022. <https://www.supagro.fr/ress-pepites/processusecologiques/co/3-Saprophytes.html>
 24. J. PILLOT, La Voix de la Forêt- 2003/1, Le Rôle des champignons dans la forêt –A AFF, 2003
 25. UNEP. « La Recherche Sur Les Champignons Dévoile Que Certains Organismes Sont Capables de Décomposer Le Plastique », 31 octobre 2018. Consulté le 13 avril 2022. <http://www.unep.org/fr/actualites-et-recits/recit/la-recherche-sur-les-champignons-devoile-que-certains-organismes-sont>.
 26. « Principaux repères sur les mycotoxines ». Consulté le 19 juin 2023. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mycotoxins>.
 27. intracto. « Amanite tue-mouches (*Amanita muscaria*) ». Centre Antipoisons Belge. Consulté le 19 juin 2023. <https://www.centreantipoisons.be/nature/champignons/champignons-toxiques/amanite-tue-mouches-amanita-muscaria>.
 28. DICOM_Anne.G, et DICOM_Anne.G. « Compléments alimentaires ». Ministère de la Santé et de la Prévention. Consulté le 13 avril 2022. <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/denrees-alimentaires/article/complements-alimentaires>.
 29. « vigilances ». Consulté le 13 avril 2022. <https://vigilances.anses.fr/fr/issue/13%20DE%20VIGIL'ANSES#>.
 30. Courchia, Sarah. « Analyse et synthèse de compléments alimentaires contenant des actifs de classe BCS II », s. d.
 31. « Compléments alimentaires - Quel étiquetage ? » Consulté le 13 avril 2022. <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-quel-etiquetage>.
 32. « DGCCRF ». Consulté le 13 avril 2022. <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf>.
 33. ANSES : Rapport de toxicovigilance Shiitake avril 2021
 34. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. « RAPPORT TOXICOVIGILANCE de l'Anses relatif à l'intoxications par des champignons shiitake - Étude des cas enregistrés par les Centres antipoison du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2019 », 1 avril 2021. Consulté le 19 juin 2023. <https://www.anses.fr/fr/content/rapport-toxicovigilance-de-lanses-relatif-%C3%A0-lintoxications-par-des-champignons-shiitake>.
 35. « Pliny The Elder Biography - Facts, Childhood, Family Life & Achievements ». Consulté le 19 juin 2023. <https://www.thefamouspeople.com/profiles/pliny-the-elder-31965.php>.
 36. Gaulin, Chantal. « Horticulteurs et maraîchers parisiens de la seconde moitié du XIXe siècle à la première guerre mondiale ». *Journal d'agriculture traditionnelle et de*

- botanique appliquée* 34, n° 1 (1987): 113-23. Consulté le 13 avril 2022.
<https://doi.org/10.3406/jatba.1987.3967>.
37. « Champi-pousse ». Consulté le 13 avril 2022. <https://www.champi-pousse.fr/>
 38. Tardif, Alain. *Traité de mycothérapie - Tout savoir sur les champignons médicinaux*. Escalquen: DANGLES, 2021.
 39. Franceinfo. « Des champignons contaminés au césium 137 en Rhône-Alpes », 14 novembre 2016. Consulté le 13 avril 2022.
https://www.francetvinfo.fr/monde/europe/tchernobyl/des-champignons-contamines-au-cesium-137-en-rhone-alpes_1919711.html.
 40. « Physiopathologie du diabète ». *Revue Francophone des Laboratoires*, Les marqueurs des complications des diabètes, 2018, n° 502 (1 mai 2018): 26-32. Consulté le 13 avril 2022. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30145-X](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30145-X).
 41. Grimaldi A. *Traité de diabétologie. Glucagon*. Paris:Flammarion, 2005 ; pp. 67-89. Consulté le 13 avril 2022.
<https://www.lab-cerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0262F.pdf>
 42. « Diabète ». Consulté le 13 avril 2022. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
 43. « Le diabète en France : les chiffres 2020 ». Consulté le 13 avril 2022.
<https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020>.
 44. Monnier, L. « Définir et expliquer les différents types de diabètes sucrés », s. d. « Qu'est-ce que le diabète ? » Consulté le 13 avril 2022.
<https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/themes/diabete/diabete-comprendre/definition>.
 45. « Diabète de type 1 : une maladie auto-immune, vraiment ? | Louvain Médical ». Consulté le 13 avril 2022. <https://www.louvainmedical.be/fr/article/diabete-de-type-1-une-maladie-auto-immune-vraiment>.
 46. « Elsa | Fédération Française des Diabétiques ». Consulté le 13 avril 2022.
<https://www.federationdesdiabetiques.org/diabete/temoignages-diabetiques/elsa-2>.
 47. Infos diabète. « Diabète de Type 1 : Causes, Symptômes, Diagnostic, Traitements ». Consulté le 13 avril 2022. <https://infos-diabete.com/diabete/diabete-de-type-1/>.
 48. Inserm. « Diabète de type 1 · Inserm, La science pour la santé ». Consulté le 13 avril 2022. <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-1/>.
 49. Vambergue, A, P Fontaine, et F Puech. « Physiopathologie du diabète gestationnel » 31 (2021).
 50. « Quand et comment dépister un diabète gestationnel ? » Consulté le 13 avril 2022.
<https://www.larevuedupraticien.fr/exercice/quand-et-comment-depister-un-diabete-gestationnel>.
 51. « Diabète gestationnel ». Consulté le 19 juin 2023.
<https://www.larevuedupraticien.fr/article/diabete-gestationnel>.
 52. « Diabète gestationnel (diabète de grossesse) : définition et conséquences ». Consulté le 13 avril 2022. <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/themes/diabete-gestationnel/definition-facteurs-risque-consequences>.
 53. World diabetes foundation. Consulté le 13 avril 2022.
https://www.worlddiabetesfoundation.org/sites/default/files/Management%20guide%20booklet%20for%20health%20professionals_French_WDF07-278.pdf
 54. Inserm. « Diabète de type 2 · Inserm, La science pour la santé ». Consulté le 13 avril 2022. <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-2/>
 55. Édition professionnelle du Manuel MSD. « Acidocétose diabétique - Troubles

- endocriniens et métaboliques ». Consulté le 13 avril 2022.
<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-et-troubles-du-m%C3%A9tabolisme-glucidique/acidoc%C3%A9tose-diab%C3%A9tique>.
56. Édition professionnelle du Manuel MSD. « État hyperosmolaire hyperglycémique - Troubles endocriniens et métaboliques ». Consulté le 13 avril 2022.
<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-et-troubles-du-m%C3%A9tabolisme-glucidique/%C3%A9tat-hyperosmolaire-hyperglyc%C3%A9mique>.
57. Édition professionnelle du Manuel MSD. « Acidose lactique - Troubles endocriniens et métaboliques ». Consulté le 13 avril 2022.
<https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/r%C3%A9gulation-et-troubles-acido-basiques/acidose-lactique>.
58. <https://www.facebook.com/inserm.fr>. « Diabète de type 2 · Inserm, La science pour la santé ». Inserm. Consulté le 19 juin 2023. <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-2/>.
59. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. Bourne RR, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H et al. *Lancet Global Health* 2013;1:e339-e349
60. Hôpital - 15-20. « Rétinopathie diabétique ». Consulté le 13 avril 2022.
<https://www.15-20.fr/offre-de-soins/maladies-de-loeil/retinopathie-diabetique/>.
61. Diabète Québec. « La néphropathie ». Consulté le 13 avril 2022.
<https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/complications/la-nephropathie/>
62. Diabète Québec. « La neuropathie ». Consulté le 13 avril 2022.
<https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/complications/la-neuropathie/>.
63. Inserm. « Le diabète responsable d'immunodépression · Inserm, La science pour la santé ». Consulté le 13 avril 2022. <https://www.inserm.fr/actualite/diabete-responsable-immunodepression/>.
64. « Complications du diabète : les fondamentaux ». Consulté le 18 mai 2022.
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete/diabete-symptomes-evolution/complications-fondamentaux>.
65. Vidal. Le dictionnaire Edition 2019 - Vidal.
66. « *Lentinula edodes* ». In *Wikipédia*, 9 mai 2023.
https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Lentinula_edodes&oldid=204107751.
67. Dai, Xiaoshuang, Joy M. Stanilka, Cheryl A. Rowe, Elizabeth A. Esteves, Carmelo Nieves, Samuel J. Spaiser, Mary C. Christman, Bobbi Langkamp-Henken, et Susan S. Percival. « Consuming *Lentinula Edodes* (Shiitake) Mushrooms Daily Improves Human Immunity: A Randomized Dietary Intervention in Healthy Young Adults ». *Journal of the American College of Nutrition* 34, n° 6 (2015): 478–87. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1080/07315724.2014.950391>.
68. Vetvicka, Vaclav, Aruna Vashishta, Sujata Saraswat-Ohri, et Jana Vetvickova. « Immunological Effects of Yeast- and Mushroom-Derived Beta-Glucans ». *Journal of Medicinal Food* 11, n° 4 (décembre 2008): 615–22. Consulté le 13 avril 2022.
<https://doi.org/10.1089/jmf.2007.0588>.
69. Zhang, Lina, Xuelian Li, Xiaojuan Xu, et Fanbo Zeng. « Correlation between Antitumor Activity, Molecular Weight, and Conformation of Lentinan ». *Carbohydrate Research* 340, n° 8 (13 juin 2005): 1515–21. Consulté le 13 avril 2022.
<https://doi.org/10.1016/j.carres.2005.02.032.39>.

70. Mast, Natalia, Sandra E. Graham, Ulla Andersson, Ingemar Bjorkhem, Courtney Hill, Julian Peterson, et Irina A. Pikuleva. « Cholesterol Binding to Cytochrome P450 7A1, a Key Enzyme in Bile Acid Biosynthesis ». *Biochemistry* 44, n° 9 (8 mars 2005): 3259–71. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1021/bi047566a>.
71. Sugiyama, K., T. Akachi, et A. Yamakawa. « Hypocholesterolemic Action of Eritadenine Is Mediated by a Modification of Hepatic Phospholipid Metabolism in Rats ». *The Journal of Nutrition* 125, n° 8 (août 1995): 2134–44. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1093/jn/125.8.2134>.
72. Bilotta, Federico, Federico Giovannini, Flavia Aghilone, Elisabetta Stazi, Luca Titi, Ivan Orlando Zeppa, et Giovanni Rosa. « Potassium Sparing Diuretics as Adjunct to Mannitol Therapy in Neurocritical Care Patients with Cerebral Edema: Effects on Potassium Homeostasis and Cardiac Arrhythmias ». *Neurocritical Care* 16, n° 2 (avril 2012): 280–85. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9652-2>.
73. Ylitalo, Ritva, Saara Lehtinen, Erkki Wuolijoki, Pauli Ylitalo, et Terho Lehtimäki. « Cholesterol-Lowering Properties and Safety of Chitosan ». *Arzneimittel-Forschung* 52, n° 1 (2002): 1–7. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299848>.
74. Hong, Lei, Ma Xun, et Wu Wutong. « Anti-diabetic effect of an alpha-glucan from fruit body of maitake (*Grifola frondosa*) on KK-Ay mice ». *The Journal of pharmacy and pharmacology* 59 (1 mai 2007): 575–82. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.4.0013>.
75. « Polypore en touffe ». In *Wikipédia*, 21 janvier 2022. Consulté le 19 juin 2023. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Polypore_en_touffe&oldid=190095578.
76. Hong, Lei, Ma Xun, et Wu Wutong. « Anti-diabetic effect of an alpha-glucan from fruit body of maitake (*Grifola frondosa*) on KK-Ay mice ». *The Journal of pharmacy and pharmacology* 59 (1 mai 2007): 575–82. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.4.0013>.
77. Lei, Hong, Minmin Zhang, Qin Wang, Shuzhen Guo, Juncheng Han, Hanju Sun, et Wutong Wu. « MT- α -Glucan from the Fruit Body of the Maitake Medicinal Mushroom *Grifola Frondosa* (Higher Basidiomycetes) Shows Protective Effects for Hypoglycemic Pancreatic β -Cells ». *International Journal of Medicinal Mushrooms* 15, n° 4 (2013): 373–81. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1615/intjmedmushr.v15.i4.50>.
78. Ceriello, A., F. Mercuri, L. Quagliaro, R. Assaloni, E. Motz, L. Tonutti, et C. Taboga. « Detection of Nitrotyrosine in the Diabetic Plasma: Evidence of Oxidative Stress ». *Diabetologia* 44, n° 7 (juillet 2001): 834–38. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1007/s001250100529>.
79. Sato, Mayumi, Yoshihiko Tokuji, Shozo Yoneyama, Kyoko Fujii-Akiyama, Mikio Kinoshita, Hideyuki Chiji, et Masao Ohnishi. « Effect of Dietary Maitake (*Grifola frondosa*) Mushrooms on Plasma Cholesterol and Hepatic Gene Expression in Cholesterol-Fed Mice ». *Journal of Oleo Science* 62, n° 12 (2013): 1049–58. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.5650/jos.62.1049>.
80. Lionel. « Le Reishi champignon santé ». *Nature et Forme* (blog), 16 juillet 2021. Consulté le 19 juin 2023. <https://www.nature-et-forme.com/page/dossier/le-reishi-champignon-sante>.
81. Yang, Zhou, Fan Wu, Yanming He, Qiang Zhang, Yuan Zhang, Guangrong Zhou, Hongjie Yang, et Ping Zhou. « A Novel PTP1B Inhibitor Extracted from *Ganoderma Lucidum* Ameliorates Insulin Resistance by Regulating IRS1-GLUT4 Cascades in the Insulin Signaling Pathway ». *Food & Function* 9, n° 1 (24 janvier 2018): 397–406.

- Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1039/c7fo01489a>.
82. Liu, Gang, et James M. Trevillyan. « Protein Tyrosine Phosphatase 1B as a Target for the Treatment of Impaired Glucose Tolerance and Type II Diabetes ». *Current Opinion in Investigational Drugs (London, England: 2000)* 3, n° 11 (novembre 2002): 1608–16.
 83. Cui, Xiangyu, et Yonghe Zhang. « Neuropharmacological Effect and Clinical Applications of *Ganoderma* (Lingzhi) ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1182 (2019): 143–57. Consulté le 13 avril 2022. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9421-9_5.
 84. Geng, Xiaoqiang, Dandan Zhong, Limin Su, Zhibin Lin, et Baoxue Yang. « Preventive and Therapeutic Effect of *Ganoderma Lucidum* on Kidney Injuries and Diseases ». *Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.)* 87 (2020): 257–76. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.10.003>.
 85. Chan, Sze Wa, Brian Tomlinson, Paul Chan, et Christopher Wai Kei Lam. « The Beneficial Effects of *Ganoderma Lucidum* on Cardiovascular and Metabolic Disease Risk ». *Pharmaceutical Biology* 59, n° 1 (décembre 2021): 1161–71. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1969413>.
 86. Klupp, Nerida L., Dennis Chang, Fiona Hawke, Hosen Kiat, Huijuan Cao, Suzanne J. Grant, et Alan Bensoussan. « *Ganoderma Lucidum* Mushroom for the Treatment of Cardiovascular Risk Factors ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, n° 2 (17 février 2015): CD007259. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007259.pub2>.
 87. Andréas. « Le champignon du soleil [*Agaricus blazei* Murrill] ». Cultiver les champignons, 27 septembre 2022. Consulté le 19 juin 2023. <https://cultiver-les-champignons.com/champignon-du-soleil/>.
 88. Silva Campelo, Matheus da, João Francisco Câmara Neto, Ana Beatriz Nogueira Lima, Francisco Cirineu das Chagas Neto, Maria Leônia da Costa Gonzaga, Sandra de Aguiar Soares, Luzia Kalyne Almeida Moreira Leal, Maria Elenir Nobre Pinho Ribeiro, et Nágila Maria Pontes Silva Ricardo. « Polysaccharides and Extracts from *Agaricus Brasiliensis* Murill - A Comprehensive Review ». *International Journal of Biological Macromolecules* 183 (31 juillet 2021): 1697–1714. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.112>.
 89. Hsu, Chung-Hua, Yang-Li Liao, Su-Ching Lin, Kung-Chang Hwang, et Pesus Chou. « The Mushroom *Agaricus Blazei* Murill in Combination with Metformin and Gliclazide Improves Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blinded, and Placebo-Controlled Clinical Trial ». *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)* 13, n° 1 (2007): 97–102. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1089/acm.2006.6054>.
 90. « Coprin chevelu ». In *Wikipédia*, 13 novembre 2022. Consulté le 19 juin 2023. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Coprin_chevelu&oldid=198641548.
 91. Cao, Hui, Dawei Qin, Hong Guo, Xiaowei Cui, Shanshan Wang, Yumeng Wu, Wenxiu Zheng, et al. « The Shaggy Ink Cap Medicinal Mushroom, *Coprinus Comatus* (Agaricomycetes), a Versatile Functional Species: A Review ». *International Journal of Medicinal Mushrooms* 22, n° 3 (2020): 245–55.
 92. Cao, Hui, Shan Ma, Hong Guo, Xiaowei Cui, Shanshan Wang, Xiaofei Zhong, Yumeng Wu, et al. « Comparative Study on the Monosaccharide Compositions, Antioxidant and Hypoglycemic Activities in Vitro of Intracellular and Extracellular Polysaccharides of Liquid Fermented *Coprinus Comatus* ». *International Journal of Biological Macromolecules* 139 (15 octobre 2019): 543–49. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.08.017>.

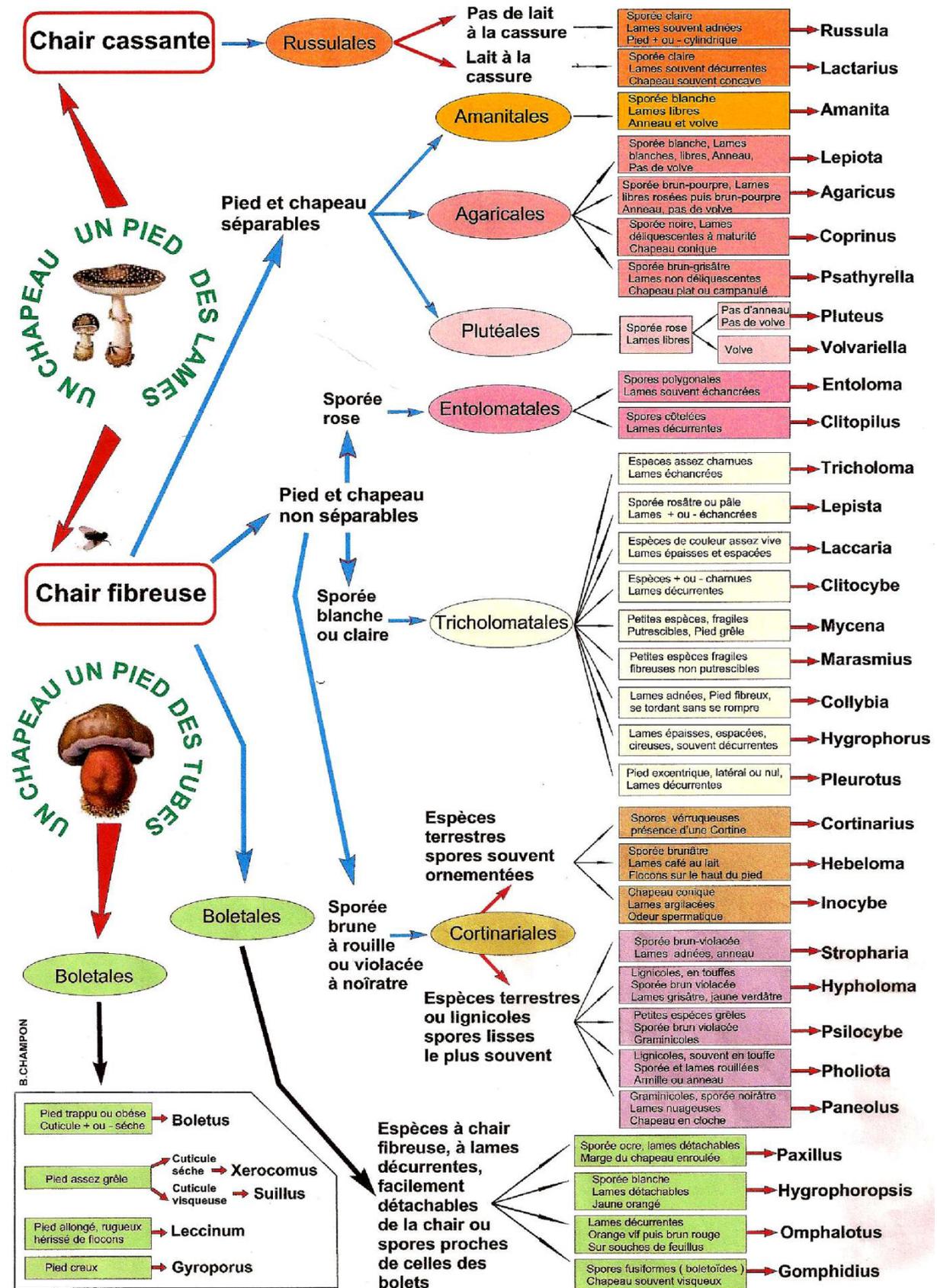
93. Gao, Zheng, Deyin Kong, Wenxin Cai, Jianjun Zhang, et Le Jia. « Characterization and Anti-Diabetic Nephropathic Ability of Mycelium Polysaccharides from *Coprinus Comatus* ». *Carbohydrate Polymers* 251 (1 janvier 2021): 117081. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117081>.
94. « *Hericium erinaceus* ». In *Wikipédia*, 23 novembre 2022. Consulté le 19 juin 2023. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hericium_erinaceus&oldid=198908808.
95. « 1416052-89-5 | Hericenone B | 5-[(2E)-3,7-Dimethyl-5-Oxo-2,6-Octadien-1-Yl]-2,3-Dihydro-4-Hydroxy-6-Methoxy-2-(2-Phenylethyl)-1H-Isoindol-1-One; 5'-Oxoisohericenin; Isohericenone; | C H NO | TRC ». Consulté le 19 juin 2023. <https://www.trc-canada.com/product-detail/?H127485>.
96. Kawagishi, Hirokazu, et C. Zhuang. « Compounds for dementia from *Herichium erinaceum* ». *Drugs of The Future - DRUG FUTURE* 33 (1 février 2008). Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1358/dof.2008.033.02.1173290>.
97. Lew SY, Lim SH, Lim LW, Wong KH (2020) – “*Neuroprotective effects of Hericium erinaceus (Bull.: Fr.) Pers. against high-dose corticosterone-induced oxidative stress in PC-12 cells.*” *BMC Complement Med Ther.* 2020 Nov 11;20(1):340. doi: 10.1186/s12906-020-03132-x.
98. ChemicalBook. « Erinacine A Erinacin A | 156101-08-5 ». Consulté le 19 juin 2023. https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB51470355.htm.
99. « *Ophiocordyceps sinensis* ». In *Wikipédia*, 4 mai 2023. Consulté le 19 juin 2023. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ophiocordyceps_sinensis&oldid=203941997.
100. « Cordycepin-13C5 | 3'-Deoxyadenosine-13C5; 9-(3-Deoxy-β-D-Ribofuranosyl)Adenine-13C5; 9-(3-Deoxy-β-D-Erythro-Pentofuranosyl)-9H-Purin-6-Amine-13C5; 9-Cordyceposidoadenine-13C5; Cordycepine-13C5; NSC 401022-13C5; NSC 63984-13C5; | C ¹³C H N O | TRC ». Consulté le 19 juin 2023. <https://www.trc-canada.com/product-detail/?C685802>.
101. Zhu, Jia-Shi, Georges Halpern, et Kenneth Jones. « The Scientific Rediscovery of an Ancient Chinese Herbal Medicine: *Cordyceps sinensis* Part I ». *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)* 4 (1 février 1998): 289–303. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1089/acm.1998.4.3-289>.
102. Chiou, W. F., P. C. Chang, C. J. Chou, et C. F. Chen. « Protein Constituent Contributes to the Hypotensive and Vasorelaxant Activities of *Cordyceps Sinensis* ». *Life Sciences* 66, n° 14 (25 février 2000): 1369–76. Consulté le 13 avril 2022. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(00\)00445-8](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(00)00445-8).
103. « MycoDB : Fiche de *Lactarius deliciosus* ». Consulté le 19 juin 2023. <https://www.mycodb.fr/fiche.php?genre=Lactarius&espece=deliciosus>.
104. « Lycopène - Encyclo-ecolo.com - l'encyclopédie écologique ». Consulté le 19 juin 2023. <https://www.encyclo-ecolo.com/Lycop%C3%A8ne>.
105. Zahra Taheri, Mahin Ghafari, Masoud Amiri, Lycopene and kidney, future potential application, *Journal of nephropharmacology*, May 2015. 4(2) :49-51
106. « *Inonotus obliquus* ». In *Wikipédia*, 16 avril 2023. Consulté le 19 juin 2023. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Inonotus_obliquus&oldid=203389974.
107. Wang, Juan, Wenji Hu, Lanzhou Li, Xinping Huang, Yange Liu, Di Wang, et Lirong Teng. « Antidiabetic activities of polysaccharides separated from *Inonotus obliquus* via the modulation of oxidative stress in mice with streptozotocin-induced diabetes ». *PLOS ONE* 12 (29 juin 2017): e0180476. Consulté le 13 avril 2022.
108. Niu, Hong, Dan Song, Haibo Mu, Wuxia Zhang, Feifei Sun, et Jinyou Duan. « Investigation of Three Lignin Complexes with Antioxidant and Immunological Capacities from *Inonotus Obliquus* ». *International Journal of Biological Macromolecules* 86 (mai 2016): 587–93. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.01.111>.

109. « *Boletus edulis* ». In *Wikipédia*, 14 juin 2023. Consulté le 19 juin 2023. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Boletus_edulis&oldid=205181251.
110. Li, Rachel W. S., C. Yang, Albert S. M. Sit, Y. W. Kwan, Simon M. Y. Lee, Maggie P. M. Hoi, S. W. Chan, Marvin Hausman, Paul M. Vanhoutte, et George P. H. Leung. « Uptake and Protective Effects of Ergothioneine in Human Endothelial Cells ». *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 350, n° 3 (1 septembre 2014): 691–700. Consulté le 19 juin 2023. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.214049>.
111. Halliwell, Barry, Irwin K. Cheah, et Richard M. Y. Tang. « Ergothioneine - a Diet-Derived Antioxidant with Therapeutic Potential ». *FEBS Letters* 592, n° 20 (octobre 2018): 3357–66. Consulté le 13 avril 2022. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13123>.
112. « *Pleurotus cornucopiae* ». In *Wikipédia*, 23 mars 2020. Consulté le 19 juin 2023. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pleurotus_cornucopiae&oldid=168699666.
113. « Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments ». Consulté le 13 avril 2022. <https://ciqual.anses.fr/>.
114. Revue Medicale Suisse. « Oligoéléments en Suisse et en Europe ». Consulté le 13 avril 2022. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-360/oligoelements-en-suisse-et-en-europe>.

Annexes

Annexe 1 Clés de détermination
Annexe 2 Exemple d'étiquetage
Annexe 3 Mention obligatoire pour l'étiquetage
Annexe 4 Kit de pousse du shiitake
Annexe 5 Rapport ANSES sur le couts humains et financiers du diabète.
Annexe 6 Le score EPICES.

Annexe 1. Clés de détermination



Annexe 2. Exemple d'étiquetage

❖ Mentions obligatoires du règlement 1169/2011

a) Dénomination

b) Ingrédients

c) Allergènes

d) Quid

e) Qté nette

f) BDM ou BLC

g) Conditions particulières

h) Responsable étiquetage

f) Déclaration nutritionnelle

Conseils d'utilisation :
1 gélule à chaque repas, à prendre avec un verre d'eau, pendant 1 mois

Pour 2 gélules	
Vitamine C	180 mg (225% de la VNR*)
Pimprenelle	300 mg
Thé vert dont EGCG	720 mg 150mg

Précautions à prendre :
Déconseillé aux enfants, adolescents et femmes enceintes ou allaitantes
Ne pas consommer en dehors des repas
Ne pas dépasser la portion journalière recommandée
Tenir hors de portée des enfants
Ne se substitue pas à un régime alimentaire équilibré et varié. Il est important de maintenir un mode de vie sain.

à consommer de préférence avec du lait

Ministère de l'économie
Rue de Bercy 75012 PARIS

❖ Mentions obligatoires du décret n°2006-352

La dénomination est « complément alimentaire ».

Le porteur journalière de produit est précisée.

Des modalités spécifiques sont prévues pour la déclaration nutritionnelle.

Le nom des catégories d'ingrédients actifs qui caractérisent le produit est ajouté.

Des avertissements spécifiques sont imposés de manière systématique par le décret n°2006-352 et, selon les ingrédients mis en œuvre, par ses arrêtés d'application.

Conseils d'utilisation :
1 gélule à chaque repas, à prendre avec un verre d'eau, pendant 1 mois

Pour 2 gélules	
Vitamine C	180 mg (225% de la VNR*)
Pimprenelle	300 mg
Thé vert dont EGCG	720 mg 150mg

Précautions à prendre :
Déconseillé aux enfants, adolescents et femmes enceintes ou allaitantes
Ne pas consommer en dehors des repas
Ne pas dépasser la portion journalière recommandée
Tenir hors de portée des enfants
Ne se substitue pas à un régime alimentaire équilibré et varié. Il est important de maintenir un mode de vie sain.

à consommer de préférence avec du lait

Ministère de l'économie
Rue de Bercy 75012 PARIS

Annexe 3. Mention obligatoire pour l'étiquetage

Bilan des mentions obligatoires

R. 1169/2011

- dénomination
- liste des ingrédients
- allergènes
- quantités des ingrédients mis en valeur (Quid)*
- quantité nette
- date de durabilité
- conditions de conservation et/ou d'utilisation*
- nom et adresse du responsable UE
- origine ou provenance*
- mode d'emploi*
- titre alcoolémique*
- déclaration nutritionnelle

**selon les cas de figure*

Décret 2006-352

- dénomination = complément alimentaire
- nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit
- portion journalière recommandée
- avertissement de ne pas dépasser cette portion
- déclaration visant à éviter que les compléments ne soient utilisés comme substituts de repas
- avertissement de tenir hors de portée des enfants pour éviter tout mésusage
- modalités particulières de déclaration nutritionnelle

Dispositions spécifiques (exemples)

- «contient de la caféine, déconseillé aux enfants et aux femmes enceintes» (R. 1169/2011)
- avertissement déconseillant l'emploi aux enfants de moins de 12 ans, aux femmes enceintes et allaitantes et une mention déconseillant l'usage prolongé, en cas d'usage de Rheum (arrêté 24/06/2014)
- mention indiquant l'importance d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain (R. 1924/2006)
- avertissement quant au risque de suffocation avec du konjac en cas de difficultés de déglutition ou en cas d'ingestion avec un fluide inadéquat (R. 432/2012)

(...)

Annexe 4. Kit de pousse du shiitake



ÉTAPE 1 :

- Sortir le kit de culture de son carton et retirer entièrement le plastique qui enveloppe le bloc, afin de le mettre à nu
- Placer le kit de culture à la lumière du jour entre 14 et 20 degrés mais à l'abri du soleil direct ou d'une source de chaleur...



ÉTAPE 2 :

- vaporiser le bloc plusieurs fois par jour (il est recommandé de mettre le bloc sur un plateau pour garder toujours un peu d'eau dans le fond)
- Laisser les champignons se développer toujours à la lumière du jour. Penser à vaporiser le bloc plusieurs fois par jour.



ÉTAPE 3 :

- Après une dizaine de jours, les champignons sont en pleine croissance. Continuer de vaporiser plusieurs fois par jour.
- Le shii-také est un champignon qui pousse lentement, le cycle complet (la volée) peut durer 1 mois. Alors patience...



ÉTAPE 4 :

- La 1ère volée est terminée, cueillir les champignons en arrachant les pieds. Bien nettoyer le bloc (enlever tous les résidus de pieds)
- Immerger le kit de culture dans l'eau froide durant 20 mn.
- Procéder de manière identique à chaque volée.

Pour obtenir le meilleur de votre kit de culture BIO shii-také, sachez qu'il aura besoin de :

- climats thermiques (mettre le bloc dehors lorsqu'il fait frais puis le rentrer)
- climats humides (l'aérosoler ou le tremper)
- climats physiques (après une volée le taper sur une face)

Les coûts humains et financiers du diabète sont très élevés

Le diabète est une affection très répandue à La Réunion. Il entraîne souvent des complications, source de handicaps, et réduit l'espérance de vie. Une enquête estime à plus de 5 000 € le coût moyen annuel du traitement d'un diabétique.

Le diabète est une maladie endocrinienne chronique liée à une élévation du taux de sucre dans le sang. On distingue deux sortes de diabète : le diabète juvénile insulino-dépendant (de type 1) et le diabète gras de l'adulte, non-insulino-dépendant (de type 2). Le diabète a de graves conséquences sur la vie du diabétique et pour la société ; sa prévention en apparaît d'autant plus nécessaire.

On assiste à une véritable épidémie de diabète au niveau mondial. Selon l'OMS le nombre de diabétiques estimé à 177 millions en 2000, devrait

s'élever à au moins 300 millions en 2020 ; quant au nombre de décès, il se situerait actuellement autour de 4 millions par an, avec une proportion importante imputable aux complications cardiovasculaires.



Pourcentage de personnes atteintes d'une déficience selon qu'elles aient, ou non, déclaré une maladie endocrinienne

Déficiences associées	moins de 60 ans		60 ans ou plus	
	maladie endocrinienne	Pas de maladie endocrinienne	maladie endocrinienne	Pas de maladie endocrinienne
motrice	15 %	7 %	75 %	52 %
visuelles	20 %	2 %	50 %	17 %
auditives	7 %	1 %	19 %	17 %
viscérales	100 %	9 %	100 %	35 %
intellectuelles	12 %	5 %	51 %	37 %
psychologiques	74 %	12 %	64 %	44 %

Source : Agophip - Département - Drass - Insee - Enquête HDZ 2004 - Test de Chi2 significatif

Note de lecture : Sur 100 personnes atteintes d'une maladie endocrinienne, 15 souffrent d'une déficience motrice

À La Réunion, comme dans d'autres régions tropicales, les taux de prévalence du diabète de type 2 sont particulièrement élevés. Selon les résultats de l'enquête REDIA en 1999-2001, 17,5 % de la population âgée de 30 à 69 ans est diabétique (1). Cette prévalence augmente fortement avec l'âge et est supérieure chez les femmes. Les personnes atteintes de diabète sont à long terme victimes de complications, sources de handicap ; les complications les plus fréquentes sont les rétinopathies et les néphropathies qui concernent deux diabétiques sur dix (2).

(1) Fowler F, Jausserot I, Le Moullec N, Dubusche X, Boyer MC, Schwager JC, Papoz L and the REDIA Study Group. Prevalence of Type 2 Diabetes and central adiposity in Reunion Island, a population in epidemiologic transition : The REDIA Study. DRCP, 2005, 67, 234-42. Agophip - Département - Drass - Insee.

(2) Laurence Prévot, "Prise en charge médicale du diabète à La Réunion", Bulletin d'Information du Service Médical n° 8, septembre 2003.

L'enquête HID (3) a permis de vérifier qu'être atteint d'une maladie endocrinienne augmente le risque d'avoir une autre déficience, qu'elle soit motrice, visuelle ou intellectuelle. Au final, 56 % des personnes ayant déclaré avoir une maladie endocrinienne souffrent d'incapacités légères et 15 % d'incapacités plus affirmées. Pour les Réunionnais d'au moins 60 ans, la survenue d'une maladie endocrinienne apparaît comme un élément aggravant la situation d'incapacité. Quatre diabétiques sur dix souffrent d'au moins une limitation fonctionnelle dont seulement un quart maintiennent leur autonomie. L'apport d'une aide humaine peut être nécessaire pour réduire le handicap. Aussi, 38 % des personnes souffrant d'une maladie endocrinienne ont une aide à domicile ; 87 % des aidants n'interviennent pas en raison de leur qualité professionnelle. À noter que pour ces aidants, accompagner la personne diabétique a des répercussions sur leur vie sociale et leur bien-être.

Le coût de l'hospitalisation et des soins

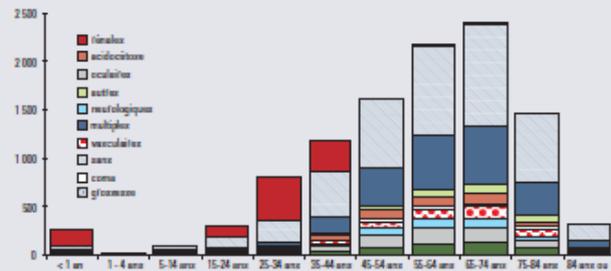
Environ 13 800 séjours à l'hôpital sont chaque année imputables au diabète, 2 700 étant codés en causes principales et 11 100 en causes associées. Entre 1999 et 2004, la proportion des patients insulino-traités est passée de 22 % à 32 %. À noter que la prévalence des recours aux soins augmente principalement à partir de 55 ans, avec des taux atteignant 120 pour 1 000 entre 75 et 84 ans.

En 2004, trois patients sur cinq sont des femmes, âgées en moyenne de 62 ans. La moitié des hospitalisations comporte une ou plusieurs complications, qu'elles soient oculaires, vasculaires, multiples ou autres. Selon la complication, la durée des séjours varie de 4,5 jours, si le séjour est lié à un diabète au cours de la grossesse, à 13 jours pour les diabétiques ayant des problèmes vasculaires.

Une enquête a été réalisée dans le service de diabétologie du Groupe Hospitalier Sud Réunion à Saint-Pierre sur l'ensemble des patients hospitalisés entre le 28 avril et le 4 août 2006, soit un échantillon de 195 patients, dont la particularité était d'être identifiés comme diabétiques de type 2 depuis au moins un an, et qui ont été interrogés sur leur consommation de soins durant l'année 2005.

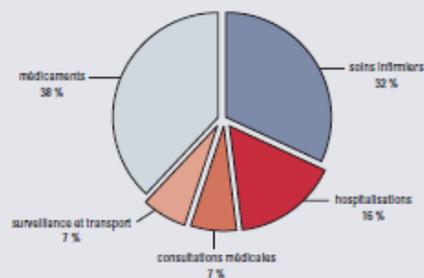
(3) Enquête Handicap Incapacités Dépendance 2004 - Apehip - Département - Drass - Insee.

Nombre d'hospitalisations selon l'âge et les complications (2004)



Le coût des soins aux diabétiques

Répartition selon le type de dépense



Coûts directs et coûts liés aux complications



Source : Enquête menée par le CIC-EC (INSERM) dans le service de diabétologie du GHSR

La mortalité causée par le diabète

Alors qu'en 1981-1983, la part des décès relatifs aux maladies endocriniennes était de 3,5 % chez les hommes et de 6,1 % chez les femmes, ce taux a fortement augmenté et représente en 2000 respectivement 6 % et 10 %. Ces pourcentages ne tiennent pas compte des décès liés aux complications du diabète qui augmenteraient fortement la part de l'impact de cette maladie sur la mortalité.

Pour évaluer le poids du diabète sur la vie moyenne des Réunionnais, on calcule des espérances de vie théoriques, qu'on pourrait atteindre, si on éliminait le risque de décéder du diabète. On constate que, depuis dix ans, l'impact du diabète sur la mortalité a nettement augmenté, en particulier pour les femmes : celles-ci perdent 1,3 an d'espérance de vie à la naissance en 2000 du fait du diabète (0,6 an en 1990), les hommes 0,7 an (0,3 an en 1990) : c'est considérable, surtout si on compare avec la métropole, où la perte n'est "que" de 0,2 an pour les deux sexes.

Les espérances de vie à la naissance toutes causes confondues et sans les décès liés au diabète

		Espérance de vie	Espérance de vie sans les décès liés au diabète	Gains de vie* s'il n'y avait pas de diabète
1990	Femme	78,6 ans	79,1 ans	0,6 an
	Homme	68,9 ans	69,2 ans	0,3 an
2000	Femme	79,4 ans	80,7 ans	1,3 an
	Homme	71,5 ans	72,2 ans	0,7 an
métropole 2000	Femme	82,8 ans	83 ans	0,2 an
	Homme	75,3 ans	75,5 ans	0,2 an

* Gains de vie = Espérance de vie sans les décès liés au diabète à la naissance - Espérance de vie à la naissance.

Il est important de préciser que cette enquête a concerné une population composée en majorité de diabétiques insulino-traités et principalement hospitalisés en raison du mauvais équilibre de leur diabète. Le coût des médicaments et des soins infirmiers est donc surestimé. Des 60 ans, 93 % de ces patients prennent des médicaments pour soigner des maladies liées aux complications du diabète. L'enquête a permis de relever deux types de comportements opposés. Ainsi 24 % des personnes interrogées (n = 47) n'ont vu aucun spécialiste en 2005, on est donc en présence d'un non respect des recommandations (au moins une visite par an chez un cardiologue et un ophtalmologue). À l'inverse, on note une surconsommation de soins principalement ambulatoires avec peu de malades insulino-traités autonomes.

Hormis le coût des actes de biologie qui n'ont pu être estimés à partir de l'enquête et des visites chez une diététicienne ou un podologue qui n'ont pas été recueillis, le coût annuel moyen par diabétique s'élève environ à 5 450 €. Au total, plus d'un tiers de ce budget est lié aux médicaments, un peu moins d'un tiers aux soins infirmiers et un cinquième aux hospitalisations. À noter que près d'un tiers du budget est entièrement consacré à la prise en charge des complications du diabète. Ce chiffre est nettement supérieur au montant moyen des dépenses du régime général à La Réunion, au titre de l'assurance maladie, qui étaient de 1 815 € par habitant en 2004.

Il est intéressant aussi de rappeler les résultats d'une étude menée par l'assurance maladie en France métropolitaine (4), dont l'objectif était d'analyser les bases de données de remboursement des CPAM. Cette étude a permis de calculer le montant total des dépenses du régime général pour les soins donnés aux diabétiques, lié au diabète ou non, soit 3 914 euros par malade en 2000 : 58 % en soins de ville et 49 % en hospitalisation.

L'enquête REDIA avait déjà montré qu'un tiers des diabétiques ignoraient qu'ils étaient malades au moment de l'enquête. Un dépistage précoce du diabète limiterait, non seulement les coûts financiers des maladies associées telles que les néphropathies et les problèmes de rétinopathie, mais également les coûts humains, caractérisés par la survenue d'incapacités engendrées par le diabète mais surtout par ces complications.

Émilie NARTZ,

chargée d'Études au Centre d'Investigation Clinique et d'Épidémiologie Clinique (CIC-EC)

Christine CATTEAU, statisticienne à la DRASS

François FAVIER, directeur du CIC-EC

(4) Prévalence et coût du diabète en France métropolitaine : quelles évolutions entre 1998 et 2000 ? Ricordeau P., Weil A., Vallier N., Bourmel R., Guilhot J., Fender P., Allamand H., Revue médicale de l'Assurance Maladie, Volume 53 n° 4 - Octobre-décembre 2002.

Principales sources utilisées :

- Pour le coût 'humain' et 'immatériel' :

Les enquêtes : REDIA (REUnion-DIAbète) réalisée en 1999-2001 par l'U500 de l'Inserm, Reconsal (REUnion CONSommation Alimentaire) réalisée par l'U500 de l'Inserm, avec la participation de l'ORS en 2001, HID (Handicaps-Incapacités- Dépendances) réalisée en 2004 par l'Insee, l'Agephip, le Conseil Général et la Drass et les données du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, Drass) et les données de mortalité par cause et communes de 1981 à 2001, délivrées par le service CépiciDc de l'Inserm.

- Pour le coût financier :

Enquête menée par le CIC-EC de La Réunion (Inserm) auprès des patients diabétiques de type 2, hospitalisés entre le 28 avril et le 4 août 2006 dans le service de diabétologie du Groupe Hospitalier Sud Réunion (Saint-Pierre). Taille de l'échantillon : n = 195. Items recueillis : hospitalisations en 2005, recours aux médecins traitants et spécialistes, traitements, soins infirmiers.

Annexe 6. Le score EPICES.

Le score EPICES

L'indicateur de précarité des Centres d'examens de santé financés par l'Assurance Maladie

EPICES (Evaluation de la précarité et des inégalités de santé dans les Centres d'examens de santé) est un indicateur individuel de précarité qui prend en compte le caractère multidimensionnel de la précarité. L'intérêt principal du score EPICES consiste à appréhender des populations qui tout en échappant aux indicateurs administratifs traditionnels de précarité présentent les mêmes risques en matière de santé.

Le score EPICES a été construit en 1998 par un groupe de travail, constitué de membres des Centres d'examens de santé (CES) financés par l'Assurance maladie, du Cetaf (Centre technique d'appui et de formation des CES) et de l'Ecole de santé publique de Nancy, à partir d'un questionnaire de 42 questions qui prend en compte plusieurs dimensions de la précarité : emploi, revenus, niveau d'étude, catégorie socio-professionnelle, logement, composition familiale, liens sociaux, difficultés financières, événements de vie, santé perçue. Les méthodes statistiques d'analyse factorielle des correspondances et de régression multiple ont permis de sélectionner, parmi les 42 questions, 11 questions qui résument à 90% la situation de précarité d'un sujet. La réponse à chaque question est affectée d'un coefficient, la somme des 11 réponses donne le score EPICES. Le score est continu, il varie de 0 (absence de précarité) à 100 (maximum de précarité).

L'évaluation du score EPICES a montré la pertinence du score EPICES pour détecter et quantifier la précarité :

- le score EPICES est lié aux indicateurs de niveau socio-économique, de comportements et de santé,
- le score EPICES est quantitatif et des relations « scores dépendantes » sont observées avec tous les indicateurs.
- Le seuil de 30 est considéré comme le seuil de précarité selon EPICES.

Sass C, Moulin JJ, Guéguen R, Abric L, Dauphinot V, Dupré C et al. Le score Epices: un score individuel de précarité. Construction du score et mesure des relations avec des données de santé, dans une population de 197 389 personnes. BEH 14-93-96, 2006

Sass C, Guéguen R, Moulin JJ, Abric L, Dauphinot V, Dupré C et al. Comparaison du score individuel de précarité des Centres d'examens de santé, EPICES, à la définition socio-administrative de la précarité. Santé publique 18 :513-522, 2006

Bihan H, Sāvāna L, Sass C, Nguyen G, Huot C, Moulin JJ et al. Association between individual deprivation, glycemic control and diabetic complication - The EPICES score. Diabetes Care 28:2680-2685, 2005

N°	Questions	Oui	Non
1	Rencontrez-vous parfois un travailleur social (assistante sociale, éducateur) ?	10,06	0
2	Bénéficiez-vous d'une assurance maladie complémentaire (mutuelle) ?	-11,83	0
3	Vivez-vous en couple ?	-8,28	0
4	Etes-vous propriétaire de votre logement (ou accédant à la propriété) ?	-8,28	0
5	Y-a-t-il des périodes dans le mois où vous rencontrez de réelles difficultés financières à faire face à vos besoins (alimentation, loyer, EDF...) ?	14,80	0
6	Vous est-il arrivé de faire du sport au cours des 12 derniers mois ?	-6,51	0
7	Etes-vous allé au spectacle (cinéma, théâtre...) au cours des 12 derniers mois ?	-7,10	0
8	Etes-vous parti en vacances au cours des 12 derniers mois ?	-7,10	0
9	Au cours des 6 derniers mois, avez-vous eu des contacts avec des membres de votre famille autres que vos parents ou vos enfants	-9,47	0
10	En cas de difficultés (financières, familiales, de santé...) y-a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous héberger quelques jours en cas de besoin ?	-9,47	0
11	En cas de difficultés (financières, familiales, de santé...) y-a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous apporter une aide matérielle (y compris un prêt) ?	-7,10	0
constante		75,14	

Calcul du score : Il faut impérativement que toutes les questions soient renseignées. Chaque coefficient est ajouté à la constante si la réponse à la question est oui.

Exemple : Pour une personne qui a répondu oui aux questions 1, 2 et 3, et non aux autres questions
EPICES = 75,14 + 10,06 - 11,83 - 8,28 = 65,09

1. La réponse à la question est oui pour les bénéficiaires de la CMUC (Couverture maladie universelle complémentaire)



Information · Prévention · Santé

Utilisation simplifiée

de l'outil EPICES pour le repérage de la vulnérabilité sociale

La pertinence du seuil de 30,17 pour repérer les personnes vulnérables quelque soit la tranche d'âge considérée a été montrée à partir de l'analyse de plusieurs sources de données, y compris des données issues de la population générale (« Quelle adaptation du score EPICES pour les publics jeunes et seniors », rapport Cetaf, 2010).

Le repérage de la vulnérabilité sociale avec la valeur seuil de 30,17 nécessite que les 11 questions du score soient renseignées ainsi que le calcul du score à partir des réponses aux 11 questions. Dans certaines situations de repérage (Accueil CPAM, service de santé au travail...), il est difficile de déterminer immédiatement la valeur du score EPICES.

Les résultats obtenus à partir des données 2002-2005 issues des CES et dans un échantillon représentatif des ménages français Enquête sur la Santé et la Protection Sociale – ESPS – vague 2008, montrent que l'on peut

avec de très bonnes spécificité et sensibilité utiliser le nombre de réponses défavorables aux 11 questions du score EPICES pour identifier les personnes vulnérables selon le seuil de 30,17.

Ainsi peuvent être considérées, en première intention, comme vulnérables selon EPICES (seuil de 30,17) les personnes ayant au moins 4 réponses défavorables aux questions EPICES (se référer page suivante pour le calcul du nombre de réponses défavorables).

Cette méthode de repérage a déjà été utilisée dans le cadre du dispositif expérimental entre services de santé au travail et CES pour la promotion de l'examen de santé auprès des travailleurs vulnérables (expérimentation Premtes) et par les agents accueil de la CPAM d'Alès.

Il est important de s'assurer du respect de la confidentialité lors du recueil du score*.

Tableau 1 : Pouvoir discriminant du nombre de réponses défavorables vis-à-vis de la vulnérabilité sociale selon EPICES (seuil de 30,17) - Données IRDES 2008 – Enquête sur la Santé et la Protection Sociale – ESPS

	Effectifs	Aire sous la courbe et IC95%	≥ 4 réponses défavorables	
			Sensibilité	Spécificité
Tous	10724	0,986 [0,984-0,987]	0,949	0,957
18-25 ans	1253	0,979 [0,972-0,985]	0,913	0,985
26-59 ans	6717	0,989 [0,988-0,991]	0,944	0,974
≥ 60 ans	2754	0,983 [0,979-0,986]	0,982	0,906

Tableau 2 : Calcul du nombre de réponses défavorables

N°	Questions	Oui	Non
1	Rencontrez-vous parfois un travailleur social (assistante sociale, éducateur) ?	1	0
2	Y-a-t-il des périodes dans le mois où vous rencontrez de réelles difficultés financières à faire face à vos besoins (alimentation, loyer, EDF...) ?	1	0
3	Bénéficiez-vous d'une assurance maladie complémentaire (mutuelle) ?	0	1
4	Vivez-vous en couple ?	0	1
5	Etes-vous propriétaire de votre logement (ou accédant à la propriété) ?	0	1
6	Vous est-il arrivé de faire du sport au cours des 12 derniers mois ?	0	1
7	Etes-vous allé au spectacle (cinéma, théâtre...) au cours des 12 derniers mois ?	0	1
8	Etes-vous parti en vacances au cours des 12 derniers mois ?	0	1
9	Au cours des 6 derniers mois, avez-vous eu des contacts avec des membres de votre famille autres que vos parents ou vos enfants	0	1
10	En cas de difficultés (financières, familiales, de santé...) y-a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous héberger quelques jours en cas de besoin ?	0	1
11	En cas de difficultés (financières, familiales, de santé...) y-a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous apporter une aide matérielle (y compris un prêt) ?	0	1

≥ 4 réponses précaires/défavorables (codées 1) = Situation de vulnérabilité sociale

* Cette méthode simplifiée, utile pour un repérage en première intention, ne constitue pas la méthode à retenir pour l'évaluation de la fragilité selon Epices mesurée a posteriori dans les CES (mesure retenue pour les indicateurs remontés à la Cnamts).

Sommaire

Parti 1 : La mycologie et le statut de complément alimentaire

I. Généralités sur les champignons	21
I.1 Définition d'un champignon	21
I.1.1 Historique	21
I.1.1.1 La classification source de controverse	21
I.1.1.2 Les champignons médicinaux	23
I.1.2 Définition	24
I.1.2.1 Au sein du règne végétal	24
I.1.2.2 Au sein du règne fungi	25
I.1.3 Structure d'un champignon	25
I.1.3.1 Le thalle	25
I.1.3.2 Le sporophore	26
I.1.3.2.1 Le stipe	27
I.1.3.2.2 Le chapeau	28
I.1.3.2.3 L'hyménium	28
I.1.4 Les Eumycètes utiles en mycothérapie	29
I.1.4.1 Les ascomycètes	29
I.1.4.1.1 Définition	29
I.1.4.1.2 La reproduction sexuée	30
I.1.4.1.3 La reproduction asexuée	31
I.1.4.2 Les basidiomycètes	32
I.1.4.2.1 Définition	32
I.1.4.2.2 Reproduction sexuée	32
I.1.5 Le métabolisme fongique	33
I.1.6 Les différentes interactions des champignons avec le monde vivant	33
I.1.6.1 Le saprophytisme ou saprotrophisme	33
I.1.6.2 Le commensalisme	33
I.1.6.3 La symbiose	34
I.1.6.4 Le parasitisme	34
I.1.6.5 La pathogénicité	34
II. La mycothérapie au stade de complément alimentaire	35
II.1 Règlementation du complément alimentaire en France	35
II.1.1 Définition d'un complément alimentaire	35
II.1.2 Evolution de la réglementation	35
II.1.3 L'étiquetage	36
II.1.3.1 Rôle	36
II.1.3.2 Mentions obligatoires	37
II.1.4 Règlementation des allégations de santé	38
II.1.5 Mentions interdites	38
II.2 Mise sur le marché	39
II.3 Les risques d'effets indésirables	40
II.3.1 La responsabilité individuelle	40
II.3.2 La responsabilité des laboratoires	40
II.3.3 La responsabilité du pharmacien	41

II.4 Organisme de contrôle des effets indésirables	41
II.4.1 ANSES :	41
II.4.2 Exemple d'effet indésirable lors de la consommation de Shiitake	41
III. Différentes formes et moyens de culture	42
III.1 Culture des champignons	42
III.1.1 Histoire de la culture	42
III.1.2 Les techniques modernes de myoculture	42
III.1.3 Les limites de la culture	43
III.1.3.1 La mycorhization	43
III.1.3.2 Le climat	43
III.1.3.3 Exemple du cèpe, le parfait compromis des deux	44
III.2 Champignons sauvages	44
III.2.1 Les acheter	44
III.2.2 Les cultiver	44
III.2.3 Les ramasser	44
Partie 2 : Les différents types de diabète	
I Définition du Diabète	48
II Le diabète de type 1	49
II.1 Généralités	49
II.2 Physiopathologie	49
II.3 Diagnostique	49
II.3.1 Clinique	49
II.3.2 Biologique	50
II.4 Complications	50
II.5 Prise en charge et suivi	50
III Diabète gestationnel	52
III.1 Définition	52
III.2 Physiopathologie	52
III.3 Diagnostique	53
III.4 Risques pour le fœtus	54
III.5 Prise en charge et suivi	54
IV Le diabète de type II	55
IV.1 Les critères de dépistage	55
IV.2 Les complications	57
IV.2.1 Les complications aiguës	57
IV.2.1.1 Hypoglycémie	57
IV.2.1.2 Acidocétose	59
IV.2.1.3 Le coma hyperosmolaire	60
IV.2.1.4 L'acidose lactique	61
IV.2.2 Les complications chroniques	63
IV.2.2.1 Les microangiopathies	64
IV.2.2.2 Les macroangiopathies	65
IV.3 Antidiabétiques oraux et injectables non insuliniques	66

IV.3.1 Les biguanides	66
IV.3.2 Les sulfamides	67
IV.3.3 Les Glinides	68
IV.3.4 Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase	68
IV.3.5 Les analogues du GLP-1 (glucagon like peptide 1)	69
IV.3.6 Les gliptines (inhibiteur de dipeptidyl-peptidase-4 = DDP-4)	69
IV.3.7 Les inhibiteurs du co-transporteur du sodium-glucose de type 2 (SGLT2)	70

Partie 3 : Les champignons utiles en complément de la prise en charge du diabète

I Améliorer la prise en charge des facteurs de risques	73
I.1 Shiitake : <i>Lentinula edodes</i>	73
I.1.1 Généralités	73
I.1.2 Taxonomie	72
I.1.3 Description	72
I.1.4 Ecologie	72
I.1.5 Propriétés et molécules d'intérêt	72
I.1.6 Intérêt dans la prise en charge du diabète	76
I.2 Maïtake : <i>Grifolia frondosa</i>	77
I.2.1 Généralités	77
I.2.2 Taxonomie	77
I.2.3 Description	77
I.2.4 Ecologie	77
I.2.5 Propriétés et molécules d'intérêt	78
I.2.6 Intérêt dans la prise en charge du diabète	78
I.3 Reishi : <i>Ganoderma lucidum</i>	79
I.3.1 Généralités	79
I.3.2 Taxonomie	79
I.3.3 Description	79
I.3.4 Ecologie	80
I.3.5 Propriétés et molécules d'intérêt	80
I.3.6 Intérêt dans la prise en charge du diabète	81
I.4 Champignon du soleil : <i>Agaricus blazei</i>	81
I.4.1 Généralités	81
I.4.2 Taxonomie	82
I.4.3 Description	82
I.4.4 Ecologie	82
I.4.5 Propriétés et molécules d'intérêt	82
I.4.6 Intérêt dans la prise en charge du diabète	83
I.5 Coprin chevelu : <i>Coprinus comatus</i>	84
I.5.1 Généralités	84
I.5.2 Taxonomie	84
I.5.3 Description	84
I.5.4 Ecologie	85
I.5.5 Propriétés et molécules d'intérêt	85
I.5.6 Intérêt dans la prise en charge du diabète	85
I.6 Laboratoires présentant des compléments alimentaires à base de champignons	86
II Améliorer la prise en charge des complications.....	87

II.1 <i>Hericium erinaceus</i>	87
II.1.1 Généralités	87
II.1.2 Taxonomie	88
II.1.3 Description	88
II.1.4 Ecologie	88
II.1.5 Propriétés et molécules d'intérêt	88
II.1.6 Intérêt dans la prise en charge du diabète	89
II.2 <i>Cordycep sinensis</i>	90
II.2.1 Généralités	90
II.2.2 Taxonomie	90
II.2.3 Description	91
II.2.4 Ecologie	91
II.2.5 Propriétés et molécules d'intérêt	91
II.2.6 Intérêt dans la prise en charge du diabète	92
II.3 <i>Lactarius deliciosus</i>	92
II.3.1 Généralités	92
II.3.2 Taxonomie	93
II.3.3 Description	93
II.3.4 Ecologie	93
II.3.5 Propriétés et molécules d'intérêt	93
II.3.6 Intérêt dans la prise en charge du diabète	95
III Autres champignons présentant un intérêt dans la prise en charge du diabète	96
III.1 Chaga : <i>Inonotus obliquus</i>	96
III.1.1 Généralités	96
III.1.2 Taxonomie	97
III.1.3 Description	97
III.1.4 Ecologie	97
III.1.5 Propriétés et molécules active... ..	97
III.2 Bolet : <i>Boletus edulis</i>	98
III.2.1 Généralités	98
III.2.2 Taxonomie	99
III.2.3 Description	99
III.2.4 Ecologie	99
III.2.5 Propriétés et molécules d'intérêt	99
III.2.6 Intérêt dans la prise en charge du diabète	100
III.3 Pleurotes : <i>Pleurotus cornucopiae</i>	100
III.3.1 Généralités	100
III.3.2 Taxonomie	100
III.3.3 Description	101
III.3.4 Ecologie	101
III.3.5 Intérêt dans la prise en charge du diabète	101
Conclusion	102
Bibliographie	105
Annexes	113
Sommaire	123
Serment de Galien	126

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Résumé en français

La mycothérapie est une médecine largement étudiée dans les pays asiatiques et principalement en Chine et au Japon. Les champignons font partie de la médecine traditionnelle chinoise et sont inscrits dans leur pharmacopée. Le diabète est une maladie qui sévit dans nos sociétés occidentales par l'augmentation de la sédentarité et la qualité de notre alimentation qui se dégrade. Les champignons sont une alternative à l'augmentation des doses médicamenteuse ainsi que l'escalade thérapeutique. Ces derniers présentent une réelle alternative dans la prise en charge du diabète, mais pas seulement. Ils s'adressent à tous et sont à utiliser en prévention. Le statut de complément alimentaire permet à la mycothérapie d'exister, mais ouvre la porte à de nombreuses dérives, notamment sur le plan de la qualité de ce qui est proposé. Ce statut réglementaire laisse la place au charlatanisme et la qualité ne dépend que de l'envi du fournisseur. La mycothérapie est une thérapeutique qui peut représenter l'avenir dans la prise en charge de certaines maladies, mais tout reste encore à faire pour la développer de façon sûre pour le patient.

Mots-clés : mycothérapie, diabète, prévention, complément alimentaire, synergie, indications thérapeutiques

English abstract

Mycotherapy is a medicine widely studied in Asian countries, mainly China and Japan. Mushrooms form part of traditional Chinese medicine and are included in their pharmacopoeia. Diabetes is a disease that is rampant in our societies, due to the increase in sedentary lifestyle and the deterioration in the quality of our diets. Mushrooms are an alternative to increasing drug doses and the number of therapeutic. They offer a real alternative in the management of diabetes, but not only. They are suitable for everyone, and should be used for prevention. The status of dietary supplement allows mycotherapy to exist, but opens the door to many abuses, particularly for the quality of what is offered. This regulatory status leaves room for charlatanism, and quality depends solely on the supplier. Mycotherapy is a therapy that could represent the future in the treatment of some illnesses, but everything remains to be done to develop it in a way that is safe for the patient.

Keywords : mycotherapy, diabetes, prevention, dietary supplement, synergy, therapeutic indications

