



HAL
open science

Approche mycothérapeutique prospective du trouble dépressif par l'utilisation d'*Herichium erinaceus*

Maya Cavalli, Françoise Fons, Sylvie Rapior

► To cite this version:

Maya Cavalli, Françoise Fons, Sylvie Rapior. Approche mycothérapeutique prospective du trouble dépressif par l'utilisation d'*Herichium erinaceus*. *Annales de la Société d'Horticulture et d'Histoire Naturelle de l'Hérault*, 2023, 162, pp.5-24. hal-04472570

HAL Id: hal-04472570

<https://hal.science/hal-04472570>

Submitted on 26 Feb 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Approche mycothérapeutique prospective du trouble dépressif par l'utilisation d'*Hericium erinaceus*

Maya Cavalli, Françoise Fons, Sylvie Rapior

CEFE, CNRS, Univ Montpellier, EPHE, IRD, Laboratoire de Botanique, Phytochimie et Mycologie, UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, 15 avenue Charles Flahault, CS 14491, 34093 Montpellier cedex 5, France

(maya.cavalli@yahoo.fr ; francoise.fons@umontpellier.fr ; sylvie.rapior@umontpellier.fr)

Résumé

Le trouble dépressif est une pathologie commune, multifactorielle, polymorphe, et dont le traitement s'avère parfois difficile. Dans le contexte où la santé mentale devient une préoccupation de santé publique majeure, il est essentiel de disposer d'un arsenal thérapeutique complet, au sein duquel la mycothérapie pourrait bientôt s'imposer. Après un état des lieux des connaissances sur le trouble dépressif, une approche mycothérapeutique prospective sera abordée avec l'utilisation d'*Hericium erinaceus*. L'hydne hérisson est un champignon aux propriétés médicinales multiples. Ses propriétés neuroprotectrices et son profil de tolérance avantageux en font une espèce dont l'utilisation thérapeutique pourrait s'avérer intéressante dans la dépression.

Mots clés

Hericium erinaceus ; dépression ; mycothérapie ; érinacines ; héricénones ; neurogénèse ; neuroprotection

Prospective mycotherapeutic approach to depressive disorder with *Hericium erinaceus*

Abstract

Depressive disorder is a common, multifactorial, polymorphic pathology, the treatment whose is sometimes difficult. In a context where mental health is becoming a major public health concern, it is essential to have a complete therapeutic arsenal of treatments, including mycotherapy which may soon become essential. After a current state of knowledge on depressive disorder, a prospective mycotherapeutic approach will be discussed the use of with *Hericium erinaceus*. Lion's mane is a mushroom with multiple medicinal properties. Its neuroprotective properties and its advantageous tolerance profile make it a mushroom species whose therapeutic use could prove useful to treat depression.

Key-words

Hericium erinaceus; depression; mycotherapy; erinacines; hericenones; neurogenesis; neuroprotection

Liste des abréviations

AVI : Années Vécues avec de l'Incapacité (équivalent de YLD Years Lived with Disability)

BCL-2 : B-cell Lymphoma-2

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor (Facteur neurotrophique dérivé du cerveau)

DCX Protein : doublecortine (La doublecortine de migration neuronale, également connue sous le nom de doubleline ou de lissencéphaline-X, est une protéine qui, chez l'Homme, est codée par le gène DCX)

DSM-5 : cinquième édition du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)

EDC : Épisode Dépressif Caractérisé

IL-10 : Interleukine-10

LPS : Lipopolysaccharides

MAPK : Mitogen-activated Protein Kinase

MMSE : Mini-Mental Score Examination

NGF : Nerve Growth Factor (Facteur de croissance nerveuse)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCNA : Proliferating Cell Nuclear Antigen (Antigène nucléaire des cellules en prolifération)

PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase

REM : Rapid Eye Movement (Mouvement oculaire rapide)

SCL-90 : Symptom Checklist 90 (Liste de vérification des symptômes 90)

TNF- α : Tumor Necrosis Factor Alpha (Facteur de nécrose tumorale alpha)

TrkB : Tropomyosin receptor kinase B

Introduction

Le trouble dépressif est une pathologie dont les origines sont multiples : physiologiques, neurologiques, environnementales, sociales, héréditaires... Ses manifestations sont d'intensités et de natures diverses : il n'existe pas un modèle unique de dépression. Les symptômes d'un épisode dépressif sont capables de transformer entièrement la vie d'un individu, et parfois, d'y mettre une fin prématurée. De surcroît, il existe un fort taux de comorbidité entre la dépression et d'autres affections physiques et mentales.

Malgré le fait que nos connaissances sur le sujet soient de plus en plus documentées, elles restent encore largement insuffisantes par rapport à ce qui serait nécessaire à une prise en charge complète et optimale ; l'arsenal thérapeutique dont nous disposons à l'heure actuelle s'avère inefficace dans certains cas (Cavalli, 2023).

Le climat socio-politique, économique et sanitaire de ces trois dernières années, avec notamment la pandémie de COVID-19, a conduit à un déclin considérable du niveau de vie de nombreuses personnes, avec une modification importante du quotidien et des rapports sociaux. Plusieurs études démontrent que cette situation a causé des dommages sur la santé mentale de la population mondiale (Asper *et al.*, 2022), et à titre individuel, une partie conséquente de la population a connu une baisse de moral. Cela a entraîné une mise en lumière médiatique et un accroissement de la préoccupation populaire vis-à-vis des problèmes de santé mentale, qu'il s'agisse de nouveaux cas ou de troubles préexistants.

Dans ce contexte général, il est impératif, autant pour la santé publique que pour le bien-être individuel de chacun, de disposer d'outils thérapeutiques les plus variés possibles pour traiter et soutenir les personnes traversant un épisode dépressif. Bien que la phytothérapie et l'aromathérapie connaissent un regain de popularité important depuis quelques années, cela est moins vrai pour la mycothérapie dont le développement est plus récent (Gargano *et al.*, 2020 ; Meade *et al.*, 2022 ; Nadar *et al.*, 2023 ; Sivanesan *et al.*, 2022). De plus en plus d'études s'intéressent aux propriétés médicinales des champignons, qui sont d'une variété avérée (Diallo *et al.*, 2020 ; Fons *et al.*, 2018 ; Morel *et al.*, 2018, 2021 ; Rapior *et al.*, 2000 ; Roumestan *et al.*, 2005) ; les preuves d'efficacité pré-cliniques et cliniques des champignons sont en cours d'évaluation (Badalyan *et al.*, 2023 ; Chan *et al.*, 2022 ; Chau *et al.*, 2023 ; Chong *et al.*, 2020 ; Fijalkowska *et al.*, 2023 ; Galappaththi *et al.*, 2023 ; Lallet Daher, 2019 ; Li *et al.*, 2020 ; Liuzzi *et al.*, 2023).

Nous allons dresser un rapide tableau des connaissances disponibles sur la dépression sans pour autant faire un état des lieux de sa prise en charge thérapeutique en France. Puis, nous nous intéresserons plus particulièrement au traitement mycothérapeutique prospectif fondé sur l'utilisation de *Hericium erinaceus*, dont l'efficacité repose sur ses propriétés neuroprotectrices.

La dépression

De nos jours, entre écrits médicaux parfois trop rigides et perception générale souvent erronée, il peut être difficile de caractériser « la dépression ». En réalité, les signes cliniques et les causes du trouble dépressif semblent être très divers.

Selon la cinquième édition du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), un épisode dépressif caractérisé (EDC) de l'adulte comprend au moins cinq symptômes sur une durée minimale de deux semaines, dont obligatoirement une « humeur dépressive » (sensation anormalement intense de tristesse avec ou sans émoussement émotionnel) présente la majeure partie du temps, et/ou une anhédonie (perte de certaines émotions positives, dont le plaisir et l'intérêt par rapport à des activités précédemment appréciées). Les autres symptômes possibles sont les suivants (American Psychiatric Association *et al.*, 2016) :

- modification significative du poids corporel : $\geq 5\%$ du poids de base en un mois en l'absence de régime particulier ;
- troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie) quotidiens ou presque ;
- agitation ou ralentissement psychomoteur visibles par l'entourage (le ressenti personnel ne suffit pas) ;
- fatigue ou perte d'énergie quotidienne ou presque ;
- sentiment de dévalorisation ou de culpabilisation excessive et/ou inappropriée, quotidiennement ou presque ;
- troubles cognitifs portant sur la réflexion ou la concentration, et/ou indécision excessive ;
- pensées de mort, idées suicidaires récurrentes ou tentatives de suicide.

De plus, ces symptômes doivent être présents depuis deux semaines ou plus, et entraîner une souffrance « cliniquement significative » pour la personne, et/ou un dysfonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres milieux jugés d'importance. Bien entendu, les diagnostics différentiels, comme une autre affection médicale et les effets de médicaments ou substances utilisées par la personne, doivent être écartés.

Bien que ces critères diagnostiques soient de très bons guides, ils sont d'une rigidité et d'une spécificité qui pourrait laisser certains cas préoccupants de côté. La définition de l'épisode dépressif selon le DSM reste restreinte, et est uniquement basée sur des symptômes quantifiables ou facilement observables.

Le risque majeur lors d'un épisode dépressif est, bien entendu, la tentative de suicide, à cause de son caractère irréversible lorsqu'elle s'avère létale. Le suicide cause plus de 700 000 décès par an dans le monde (Organisation mondiale de la Santé, 2023). Ce risque concerne 10 à 20 % des patients traversant un épisode dépressif (Inserm, 2019), c'est donc celui-ci qu'il faut minimiser en priorité. Le trouble dépressif majeur est à l'origine d'environ un tiers des décès par suicide enregistrés chaque année (Fijalkowska *et al.*, 2022).

Cependant, il existe bien d'autres conséquences pour la santé globale des individus atteints. Le trouble dépressif majeur a causé, au niveau mondial, 7,5 % des Années Vécues avec de l'Incapacité (AVI) enregistrées en 2015 (Fijalkowska *et al.*, 2022).

Selon la Haute Autorité de Santé (2019), le trouble dépressif peut conduire à des pensées et des actes autodestructeurs, auto-agressifs ou suicidaires. De surcroît, il peut entraîner des symptômes variés, présents ou non selon les cas : divers troubles du sommeil (hypersomnie matinale, insomnie, cauchemars...), locution ralentie et monotone, ralentissement moteur, troubles de l'appétit (anorexie, hyperphagie), sentiment de culpabilité et de dévalorisation, baisse de la confiance en soi, diminution de la cognition (capacité de concentration, vitesse de la réflexion), perspectives pessimistes ou absentes (Haute Autorité de Santé, 2019).

Il existe des types d'épisodes dépressifs très différents, par leur cause, leur contexte, leur intensité, les symptômes ressentis, et les risques encourus à court et à long terme. Par exemple, on appelle « mélancolique » un épisode dépressif caractérisé par une forte intensité psychologique, une forte culpabilisation, divers symptômes somatiques ainsi qu'un fort risque suicidaire ; ce type de dépression constitue systématiquement une urgence médicale (Inserm, 2019). Un épisode dépressif peut aussi être masqué par divers éléments ; par exemple, par des symptômes physiques (il sera alors qualifié de « masqué »), ou bien par une agressivité et une irritabilité excessives (on parle alors de « dépression hostile ») (Inserm, 2019). Les épisodes peuvent fortement varier par leur durée et leur fréquence : le trouble dépressif se pérennise dans 80 % des cas (Inserm, 2019).

De multiples comorbidités psychiatriques et/ou physiques peuvent être présentes (Inserm, 2019). Cela induit une double difficulté : ces comorbidités représentent souvent une source additionnelle de mal-être pour la personne atteinte, ce qui rend la dépression plus difficile à traiter ; en parallèle, les symptômes dépressifs peuvent retarder, voire empêcher la prise en charge de ces autres pathologies. De manière générale, le trouble dépressif a tendance à engendrer une baisse de l'hygiène de vie, ainsi que des

comportements à risque et/ou un repli sur soi, ce qui s'avère problématique pour l'initiation et le maintien d'une prise en charge adéquate (Inserm, 2019).

Il est important de différencier le trouble dépressif caractérisé et la bipolarité, qui, elle, se manifeste par une alternance entre épisodes dépressifs et épisodes maniaques (Inserm, 2019) ou hypomaniaques, et qui nécessite souvent une prise en charge différente.

Le trouble dépressif est une pathologie fréquente, complexe, particulièrement multifactorielle et polymorphe. Selon l'Inserm (2019), une personne sur cinq a été, est ou sera atteinte de dépression au cours de sa vie, et son incidence est en constante augmentation depuis 2010. Selon l'OMS, 280 millions de personnes sont actuellement touchés dans le monde (Organisation mondiale de la Santé, 2023). Bien que la santé mentale soit un sujet de plus en plus abordé par les campagnes de santé publique et les médias, il existe toujours une stigmatisation considérable des problèmes de santé mentale. Cela donne une dimension souvent insidieuse aux troubles psychiques, en isolant davantage les personnes atteintes, et en retardant (voire en empêchant) leur prise en charge. On peut également noter qu'il existe des lacunes dans la formation de la plupart des professionnels de santé non spécialistes vis-à-vis de la prise en charge des pathologies psychiatriques et du comportement à adopter face à un cas suspecté ou avéré. De même, la prise en charge des épisodes dépressifs est parfois lacunaire en France, avec, par exemple, une prescription d'antidépresseurs sans suivi thérapeutique associé (Haute Autorité de Santé, 2017).

La dépression est dite exogène lorsqu'il existe une cause identifiable à sa survenue, voire un événement déclencheur (Inserm, 2019). Il peut s'agir d'une épreuve ou d'un traumatisme récent, comme un décès, un accident, une séparation, une perte d'emploi, une maladie, *etc.*, ou d'un traumatisme ancien, comme des abus ou négligences subis dans l'enfance et l'adolescence.

Par opposition à cela, on qualifie d'endogène une dépression sans cause précisément identifiable (Inserm, 2019). L'existence même de la dépression endogène souligne un fait irréfutable : il existe chez certains individus une prédisposition à la survenue d'épisodes dépressifs.

***Hericium erinaceus*, un champignon aux propriétés médicinales multiples**

Présentation de l'espèce

De son nom vernaculaire français « Hydne hérisson », *Hericium erinaceus* (Bulliard) Persoon (1797), parfois incorrectement orthographié *erinaceum* dans la littérature, appartient à la classe des Agaricomycètes, à l'ordre des Russulales, et à la famille des *Hericiaceae* (He *et al.*, 2017 ; MycoDB, 2017).

Le nom d'espèce « *Hydnum erinaceus* » lui a d'abord été attribué par le botaniste et mycologue français Pierre Bulliard en 1781, du fait de la ressemblance qu'il lui trouvait avec un hérisson. Puis, c'est le mycologue sud-africain Christiaan Hendrik Persoon qui lui a donné le nom de genre « *Hericium* » en 1797 (Index fungorum, 2023).

De couleur blanc crème (virant au brun-jaunâtre avec l'âge), son sporophore mesure généralement entre 5 et 25 cm de diamètre (MycoDB, 2017). Son stipe, ne mesurant qu'entre 1 et 3 cm de long, se divise rapidement en rameaux (MycoDB, 2017), donnant au champignon un aspect similaire au chou-fleur lorsqu'il est découpé. Le stipe est si peu développé qu'il n'est généralement pas visible de l'extérieur ; le chapeau semble pousser directement contre la surface de son substrat. Il a un aspect massif, avec une forme globuleuse et irrégulière, et est entièrement recouvert d'aiguillons. La chair de ce champignon est de couleur blanche, jaunissante à l'air libre, avec une texture élastique, ferme, cotonneuse et tenace (MycoDB, 2017).

Ses aiguillons stériles, le plus souvent localisés sur sa face supérieure, sont très courts et fins avec un aspect laineux ; les aiguillons fertiles de son hyménium, recouvrant la face inférieure, sont disproportionnellement longs, avec une taille de 2 à 4 cm en moyenne (MycoDB, 2017). Ces aiguillons fertiles, bien plus épais, longs et visibles que ceux des autres champignons à hyménium hydroïde, sont à l'origine de son nom d'hydne « hérisson » (Fig. 1). Ses spores sont ellipsoïdes et relativement lisses, avec une taille d'environ 5,5 à 7 µm de long pour 4,5 à 5,5 µm de large (Sokól *et al.*, 2015).



Fig. 1 : *Hericium erinaceus* sauvage (crédit photo : Albert Grobelny)

Ce champignon est présent à l'état sauvage dans la plupart des pays de l'hémisphère Nord. Il est commun en Asie particulièrement au Japon et en Chine (Kim *et al.*, 2012 ; Sokól *et al.*, 2015) ainsi qu'en Amérique du Nord (Sokól *et al.*, 2015). Il est cependant considéré comme rare en Europe ; dans de nombreux pays européens, il figure sur la liste rouge des espèces menacées de l'Union Internationale pour la Conservation de la Nature (Sokól *et al.*, 2015).

Il est majoritairement saprotrophe (Sokól *et al.*, 2015), utilisant principalement comme support des arbres pourrissants, morts ou mourants, ainsi que des éléments organiques en décomposition (MycoDB, 2017). Plus rarement, il peut faiblement parasiter des arbres : il a une prédilection pour les espèces d'arbres appartenant aux genres *Acer*, *Fagus*, *Juglans*, *Quercus* et *Ulmus* (Sokól *et al.*, 2015). Dans son environnement naturel, le sporophore émerge généralement en fin d'automne ou en début d'hiver, ce qui en fait une espèce tardive (MycoDB, 2017).

L'hydne hérisson est un champignon comestible pour lequel la haute valeur des exportations mondiales s'appuie sur ses usages culinaires et médicinaux variés ; il est en effet de plus en plus réputé dans le monde pour ses diverses propriétés (Badalyan *et al.*, 2023 ; Niego *et al.*, 2021, 2023 ; Thongbai *et al.*, 2015). Certaines des molécules aromatiques qu'il contient lui confèreraient un arôme rappelant les fruits de mer (Friedman, 2015 ; Jiang *et al.*, 2014).

Il est tout à fait possible de cultiver l'hydne hérisson en-dehors de son habitat naturel (Fig. 2) ; actuellement, il est domestiqué pour des utilisations alimentaires ainsi que pour diverses applications industrielles et pharmaceutiques (Fijalkowska *et al.*, 2022 ; Gonkhom *et al.*, 2021, 2022).



Fig. 2 : *Hericium erinaceus* cultivé (crédit photo : Didsanutda Gonkhom)

La Chine est le principal exportateur d'espèces du genre *Hericium* avec une valeur marchande de 270 millions \$, suivie de l'Italie (90,97 millions \$) et de la Pologne (65,83 millions \$) en 2021 ; la valeur des exportations mondiales d'*Hericium* était de 963,4 millions \$ et la valeur des importations était de 978,83 millions \$ en 2021 (Niego *et al.*, 2023).

Molécules biologiquement actives

H. erinaceus produit un grand nombre de métabolites secondaires (Friedman, 2015). Le sporophore ainsi que le mycélium obtenu par culture contiennent plusieurs classes de molécules bioactives, comprenant les polysaccharides, les protéines, les lectines, les phénols et les terpénoïdes (Thongbai *et al.*, 2015). Si les premières études sur les effets thérapeutiques concernaient principalement les polysaccharides, il est devenu évident que plusieurs des molécules de bas poids moléculaire possédaient des actions thérapeutiques à fort potentiel (Chong *et al.*, 2020 ; Liuzzi *et al.*, 2023 ; Mori *et al.*, 2011 ; Wang *et al.*, 2014). Voici, ci-dessous, une liste non exhaustive de certains composés bioactifs que l'on retrouve dans le mycélium et/ou le sporophore de *H. erinaceus*, énumérant plus particulièrement les molécules ayant des propriétés thérapeutiques bien documentées.

Érinacines

Ces molécules diterpénoïdiques sont essentiellement retrouvées dans le mycélium du champignon cultivé, avec seulement des traces présentes dans son sporophore (He *et al.*, 2017). Il s'agit de diterpénoïdes spécifiques à *H. erinaceus* qui possèdent des propriétés neuroprotectrices (Friedman, 2015 ; Hsu *et al.*, 2023 ; Lee *et al.*, 2021).

Les érinacines A-K dont en particulier les érinacines A, B, C, E, F et H (Sokól *et al.*, 2015) ainsi que des molécules apparentées (cyathane diterpénoïdes) ont un effet stimulant sur la production du facteur de croissance nerveuse (NGF), ce qui explique, au moins partiellement, l'effet neuroprotecteur de cette famille de molécules (Bailly and Gao, 2020 ; Zhang *et al.*, 2017). L'érinacine A est le composé qui a le plus fort effet stimulant de la synthèse du NGF (Nerve Growth Factor) (Li *et al.*, 2018) ; de plus, chez le rat, elle est capable de faire augmenter les taux de catécholamines au niveau du *locus caeruleus* et de l'hippocampe (Li *et al.*, 2018). La neurodégénérescence et la déplétion en catécholamines faisant partie des étiologies possibles du trouble dépressif, cette double action de l'érinacine A pourrait présenter des effets thérapeutiques intéressants.

Selon Li *et al.* (2018), l'érinacine A peut également lutter contre la formation de plaques β -amyloïdes en augmentant leur dégradation chez la souris. Enfin, selon les auteurs, cette molécule présente un effet anti-inflammatoire qui pourrait s'avérer utile dans la lutte contre la composante inflammatoire parfois présente dans la dépression.

Héricénones

Les héricénones sont des composés phénoliques. Tout comme les érinacérines, les héricénones C, D et E favorisent la synthèse du NGF (Sokól *et al.*, 2015 ; Wang *et al.*, 2015). Cette activité est favorisée par la présence d'une longue chaîne carbonée et de doubles liaisons dans la chaîne d'acide gras (Sokól *et al.*, 2015). Selon ces auteurs, avec sa longue chaîne à 18 atomes de carbone et ses deux doubles liaisons, l'héricénone E est la molécule ayant la plus forte activité inductrice de la synthèse de NGF.

Les héricénones A et B sont cytotoxiques, donc candidates pour une éventuelle action antitumorale (Kim *et al.*, 2012 ; Sokól *et al.*, 2015).

Les héricénones F, I et J, quant à elles, ont une activité de suppression du stress au niveau du réticulum endoplasmique (Kim *et al.*, 2012 ; Wang *et al.*, 2014), ce qui les rend particulièrement intéressantes dans la prévention du cancer ainsi que de diverses maladies métaboliques et neurodégénératives. En effet, le stress au niveau du réticulum endoplasmique entraîne l'apoptose de diverses cellules fonctionnelles de l'organisme, notamment les cellules neuronales (Wang *et al.*, 2014).

Polysaccharides

Le sporophore de *H. erinaceus* contient une grande diversité de polysaccharides, en quantités importantes (He *et al.*, 2017 ; Yang *et al.*, 2022). Certains d'entre eux sont des β -glucanes, un type de polysaccharides également présent dans d'autres champignons comestibles et médicinaux tels que le shiitake (*Lentinula edodes*) et le maitake (*Grifola frondosa*).

Les β -glucanes contribuent aux activités thérapeutiques de *H. erinaceus*, et notamment à son action neuroprotectrice. Ils sont capables de protéger des cellules neuronales contre une toxicité amyloïde induite (Cheng *et al.*, 2016), soit un modèle synthétique du mécanisme de destruction neuronale caractéristique de la maladie d'Alzheimer.

Études sur l'animal et essais cliniques sur les activités biologiques de *H. erinaceus* en lien avec la dépression

Des études sur l'animal, sur des cellules humaines et sur des patients ont été réalisées avec des effets directs ou indirects sur les fonctions cognitives et dans le cas de dépression.

Études sur l'animal

Les études sur l'animal ont, dans le cas de *H. erinaceus*, très majoritairement été effectuées sur des souris et des rats, qui sont des modèles d'une qualité limitée pour prédire la pharmacologie d'une substance chez l'humain. Cependant, dans le cas de ce champignon, les résultats des études cliniques effectuées chez l'Homme semblent correspondre à ce qui a été observé chez l'animal. Nous allons passer en revue quelques-unes des études effectuées sur des animaux, au cours desquelles plusieurs des propriétés thérapeutiques de *H. erinaceus* ont été montrées.

Études sur la fonction cognitive

Dès 2011, Mori *et al.* (2011) ont administré de la poudre de *H. erinaceus* pendant 23 jours à des souris présentant une dysfonction cognitive induite par le peptide β -amyloïde. Rappelons que dans les étapes précoces de la maladie d'Alzheimer, une accumulation progressive d'oligomères solubles de peptides β -amyloïdes ($A\beta_0$) est observée dans le cerveau. Selon Mori *et al.* (2011), au bout des 23 jours, la capacité d'apprentissage des souris a été significativement améliorée.

Inanaga (2012) décrit les actions physiologiques et nootropiques de l'amycénone ; il s'agit d'un extrait standardisé de *H. erinaceus* contenant 6 % d'Amyloban® et 0,5 % d'héricénones qui sont des activateurs du cerveau. Cet extrait passe la barrière hématoencéphalique, aidant à améliorer la fonction cognitive. L'amycénone a notamment eu une efficacité thérapeutique semblable à celle du donépézil à forte dose sur une démence induite chez le rat (Inanaga, 2012). Le donépézil est un inhibiteur de

l'acétylcholinestérase ayant été utilisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer chez l'humain. Le Service Médical Rendu de cette molécule a été jugé insuffisant chez l'Homme, mais son efficacité thérapeutique dans cette étude sur le rat était bien mesurable. De plus, les taux de NGF intracérébraux mesurés chez les rats étaient bien supérieurs chez les rats traités par l'amycénone (Inanaga, 2012). Cela démontre, au moins sur ce modèle animal, l'efficacité des molécules actives de *H. erinaceus* pour promouvoir la synthèse de NGF.

Plus tard, Ratto *et al.* (2019) ont réalisé une étude de *H. erinaceus* sur le déclin cognitivo-comportemental et la fragilité, liés à l'âge chez la souris. La moitié des souris étudiées ont reçu une dose quotidienne de 1 mg d'extrait de sporophore et de mycélium de *H. erinaceus* à partir de l'âge de 21,5 mois (soit un âge approximativement équivalent à 72 ans chez l'humain). Divers tests ont été effectués à différents âges des souris pour mesurer leurs « indices de fragilité » (« frailty index ») en tenant compte de différents paramètres locomoteurs et cognitifs. Après deux mois de supplémentation, les souris ayant reçu l'extrait de *H. erinaceus* présentaient un indice de fragilité significativement très inférieur par rapport aux paramètres cognitifs mesurés (indice de fragilité de $0,72 \pm 0,22$ pour le groupe *Hericium* contre $1,71 \pm 0,21$ pour le groupe témoin), mais pas pour les paramètres locomoteurs (Ratto *et al.*, 2019). Des mesures de deux marqueurs de la neurogénèse et de la prolifération cellulaire, le PCNA (Prolifering Cell Nuclear Antigen, soit « Antigène nucléaire des cellules en prolifération) et la DCX (doublecortin), ont été mesurés chez les souris étudiées. Le PCNA était significativement plus présent chez les souris ayant reçu la supplémentation en *H. erinaceus*, particulièrement au niveau de l'hippocampe, du gyrus denté et du cortex du cervelet (Ratto *et al.*, 2019). De même, la DCX était significativement plus élevée chez les souris ayant reçu l'extrait de *H. erinaceus*, particulièrement au niveau de l'hippocampe et du gyrus denté ; une élévation au niveau du cervelet a également été observée mais n'était pas significativement différente du groupe témoin (Ratto *et al.*, 2019).

Ces observations viennent confirmer la capacité des molécules actives de *H. erinaceus* à promouvoir la neurogénèse et la prolifération des cellules cérébrales, et probablement, par extension, la neuroplasticité. De plus, le dosage utilisé lors de cette étude (1 mg/j) est considérablement inférieur à certains dosages administrés dans d'autres études : par exemple, jusqu'à 400 mg/kg/j – soit 8 mg/j pour une souris de 20 g – dans une étude effectuée par Chiu *et al.* (2018). Cette dose a pour but de simuler un dosage de 1 g/j chez l'humain (Ratto *et al.*, 2019), proche des doses actuellement utilisées dans la recherche clinique. Le fait que de tels effets thérapeutiques aient pu être observés avec un dosage si raisonnable suggère que la dose thérapeutique de *H. erinaceus* serait facile à atteindre. Au niveau expérimental, la capacité de *H. erinaceus* à stimuler la synthèse de NGF et la neurogénèse, à améliorer la mémoire et les fonctions cognitives a été démontrée (Ratto *et al.*, 2019).

Les résultats thérapeutiques observés sur la cognition et la mémoire sont bien entendu induits, au moins partiellement, par la stimulation de la neurogénèse et l'action neuroprotectrice de *H. erinaceus*.

Études sur les symptômes de dépression et d'anxiété

Yao *et al.* (2015) ont réalisé une étude sur les effets anti-inflammatoires et antidépresseurs de l'amycénone chez la souris. Celle-ci a permis de démontrer l'efficacité d'un extrait de *H. erinaceus* pour lutter contre certains symptômes d'une dépression induite par une injection de lipopolysaccharides (LPS) ; ceux-ci ont un effet pro-inflammatoire et induisent rapidement un comportement dépressif. Selon les auteurs de cette étude, les souris au comportement dépressif ont eu de meilleurs résultats aux tests de suspension caudale et de nage forcée avec un pré-traitement par l'amycénone, avec une administration unique de 200 mg/kg (N.B. : ce dosage serait bien trop important chez l'humain, mais les doses chez la souris sont difficilement comparables et transposables aux humains ; cet essai a été réalisé sur environ 24 h). Il est aussi intéressant de noter qu'aucune amélioration significative des résultats n'a été observée chez les souris témoins, non atteintes de dépression mais ayant reçu le même dosage d'amycénone (Yao *et al.*, 2015).

Au cours de cette même étude, l'effet anti-inflammatoire de l'amycénone sur la souris a également été observé (Yao *et al.*, 2015). L'amycénone, aux doses de 50, 100 et 200 mg/kg, a été administrée en pré-traitement avant une injection de LPS. Les trois dosages ont permis une réduction significative de l'augmentation du TNF- α induite par l'administration de LPS. La dose de 200 mg/kg a conduit à une augmentation significative du taux sérique d'interleukine-10 (IL-10) après administration de LPS (Yao *et al.*, 2015). Au vu du rôle de l'inflammation dans la dépression, il serait intéressant de savoir quelle part de l'activité anti-inflammatoire de cet extrait de *H. erinaceus* explique finalement ses effets sur la symptomatologie dépressive.

Une étude réalisée par Chiu *et al.* (2018) confirme les effets anti-inflammatoires et surtout antidépresseurs de *H. erinaceus* chez la souris. Dans cette étude, le principe actif utilisé était un extrait éthanolique de mycélium de *H. erinaceus*, particulièrement riche en érinacine A. Une dose de 100, 200, ou 400 mg/kg/j a été administrée aux souris pendant 4 semaines. Pendant les deux dernières semaines, les souris ont été soumises à un stress répété. Un effet thérapeutique du traitement a été observé, particulièrement aux doses de 200 et 400 mg/kg/j, sur les symptômes dépressifs et l'anxiété. En effet, les temps d'immobilité aux tests de suspension par la queue et de nage forcée ont été significativement réduits par l'administration de *H. erinaceus*, et le temps de nage significativement allongé (Chiu *et al.*, 2018). Les résultats indiquent une réduction de la symptomatologie dépressive induite par l'administration de *H. erinaceus*. De plus, les souris traitées par les dosages de 200 et 400 mg/kg/j ont eu de meilleurs résultats au test du labyrinthe en croix surélevé, qui évalue la symptomatologie anxieuse (Chiu *et al.*, 2018). Cela signifie qu'en plus de leur effet antidépresseur, les dosages de 200 et 400 mg/kg/j, administrés sur quatre semaines, ont eu un effet anxiolytique significatif sur les souris. Il est d'ailleurs pertinent de noter que les effets thérapeutiques et leur intensité sont dose-dépendants, du moins chez la souris.

Lors de cette étude, les taux de certains neurotransmetteurs ont été mesurés chez les souris. Ainsi, il a été observé que le stress infligé à celles-ci a causé une diminution significative de leurs taux de norépinéphrine, de dopamine et de sérotonine (Chiu *et al.*, 2018) ce qui est probablement corrélé à leur symptomatologie anxieuse et dépressive. Les dosages de 100, 200 et 400 mg/kg/j de *H. erinaceus* ont provoqué, chez les souris stressées, une élévation remarquable des taux de dopamine mesurés au niveau de l'hippocampe (Chiu *et al.*, 2018). Les doses de 200 et 400 mg/kg/j ont efficacement inhibé la diminution du taux de sérotonine induit par le stress, et la dose de 400 mg/kg/j a également fait augmenter la concentration de norépinéphrine (Chiu *et al.*, 2018). En plus de son activité promotrice de la synthèse du NGF et de son action anti-inflammatoire, *H. erinaceus* a donc, chez la souris, une action dose-dépendante sur la synthèse des neurotransmetteurs impliqués dans la régulation de l'humeur, notamment dans la dépression et l'anxiété.

Chiu *et al.* (2018) ont aussi démontré, lors de l'induction des symptômes dépressifs chez les souris, qu'il existait simultanément une régulation négative de plusieurs voies de signalisation cérébrales. En l'occurrence, une diminution de l'expression du BDNF, de son récepteur TrkB (Tyrosine receptor kinase B) et de PI3K (Phosphoinositide 3-kinase) a été objectivée. Or, tous les dosages testés de *H. erinaceus* ont efficacement inhibé cette régulation négative (Chiu *et al.*, 2018). Le BDNF et la voie de signalisation de PI3K étant impliqués dans la santé neuronale, le maintien de leur expression normale est important pour lutter contre les maladies neurologiques. Selon les résultats de cette étude, il semble que cela fasse partie des mécanismes d'action thérapeutiques de *H. erinaceus* contre le trouble dépressif.

En plus des résultats positifs obtenus sur les symptômes dépressifs et anxieux, l'effet anti-inflammatoire de *H. erinaceus* a été confirmé lors de l'étude réalisée par Chiu *et al.* (2018). Une inflammation induite par le stress répété a été objectivée chez les souris par l'élévation des taux mesurés d'IL-6 et de TNF- α . Tous les dosages de *H. erinaceus* testés ont significativement contré l'élévation du TNF- α , et les doses de 200 et 400 mg/kg/j ont également contré l'élévation de l'IL-6 (Chiu *et al.*, 2018).

Un article publié par Vigna *et al.* (2019) établit le lien entre l'administration de *H. erinaceus* chez des souris et l'augmentation de la neurogénèse, particulièrement au niveau du gyrus denté. La présence de neurones jeunes dans le gyrus denté serait un facteur nécessaire à une réponse adéquate à un traitement antidépresseur. Il est donc possible de postuler qu'en plus de ses actions directes sur le trouble dépressif,

l'administration de *H. erinaceus* pourrait permettre de potentialiser la réponse neurologique à un traitement antidépresseur, et, de façon plus large, pourrait favoriser l'obtention d'un profil neurologique se rapprochant de celui d'un individu non atteint de dépression.

Li *et al.* (2021) ont étudié l'effet de l'administration de *H. erinaceus* sur l'anxiété causée par des perturbations du sommeil chez la souris. Le sommeil est un paramètre primordial dans l'état de santé, notamment vis-à-vis de la santé neurologique. Celui-ci est impliqué dans la capacité cognitive, mais également dans l'humeur. Il existe un lien considérable entre les perturbations du sommeil et les troubles de l'humeur tels que l'anxiété et la dépression. Lors de cette étude, des conditions de perturbation du sommeil ont été simulées pendant neuf jours consécutifs par la réalisation quotidienne d'un test de suspension caudale de 15 min, toujours à la même heure, au début de la période lumineuse de 12 h ; ce type de procédé perturbe la durée, la qualité et la structure du sommeil des souris, avec notamment une augmentation de la durée du sommeil REM (Rapid Eye Movement) et une réduction de la durée du sommeil non-REM, ou « sommeil lent » (Li *et al.*, 2021). Au cours des neuf jours, le temps d'immobilité des souris a graduellement augmenté, passant d'environ 40 % à environ 80 %, ce qui indique l'apparition de perturbations de l'humeur marquées (Li *et al.*, 2021). Deux groupes de souris ont reçu respectivement 75 mg/kg/j et 150 mg/kg/j de *H. erinaceus*, 20 minutes avant le début de la période lumineuse. Il a été observé que ces deux dosages induisaient une augmentation de la durée de sommeil non-REM, corrigeant donc la diminution de celui-ci que provoquent les tests de suspension caudale. Cependant, avec le dosage de 75 mg/kg/j, l'augmentation du sommeil non-REM n'était significative que pendant les cinq dernières heures de la période d'obscurité de 12 h, alors qu'elle était observable pendant la quasi-totalité de la période d'obscurité avec le dosage de 150 mg/kg/j (Li *et al.*, 2021). Seule la dose de 150 mg/kg/j permettait d'obtenir une réduction de la durée du sommeil REM, restaurant la structure habituelle du sommeil des souris (Li *et al.*, 2021). Ces résultats montrent qu'il existe un effet dose-dépendant marqué, du moins chez la souris, quant aux effets de *H. erinaceus* sur la structure des cycles de sommeil.

De plus, dans l'étude par Li *et al.* (2021), divers tests d'évaluation de l'anxiété ont été effectués chez les animaux étudiés. Il en a résulté que seule la dose de 150 mg/kg/j avait un effet anxiolytique observable vis-à-vis de l'anxiété engendrée par les perturbations du sommeil. Cette réduction de l'anxiété était telle que lors de certains tests, les souris ayant reçu 150 mg/kg/j de *H. erinaceus* ont présenté des taux d'anxiété significativement inférieurs à ceux des souris témoin n'ayant pas été exposées à des conditions de stress (Li *et al.*, 2021). Les tests de suspension caudale quotidiens ont également eu pour effet de faire chuter les taux plasmatiques de dopamine mesurés, avec une diminution moyenne de 26,5 %, ainsi que les taux d'expression du BDNF. Le dosage de 150 mg/kg/j a engendré la restauration d'un taux plasmatique normal de dopamine, ainsi que l'augmentation de l'expression du BDNF (Li *et al.*, 2021). De façon surprenante, cependant, les taux de sérotonine et de GABA n'ont aucunement été modifiés par la supplémentation.

Chong *et al.* (2021) ont publié une étude portant sur la pharmacodynamie des effets antidépresseurs de *H. erinaceus*, dans un modèle de dépression induit chez la souris. Lors de celle-ci, les symptômes de dépression ont été induits par une exposition à un stress de contrainte avec immobilisation pendant 6 h par jour, sur une durée de 14 jours. Les souris testées ont reçu une injection intrapéritonéale quotidienne d'une solution de *H. erinaceus* dosée à 10 mg/kg ou 25 mg/kg selon les groupes, et ce pendant 4 semaines. Les résultats obtenus à l'issue de divers tests comportementaux confirment l'effet antidépresseur et anxiolytique de *H. erinaceus*, avec une efficacité anxiolytique plus marquée pour le dosage de 25 mg/kg/j que celui de 10 mg/kg/j (Chong *et al.*, 2021).

En parallèle de la réalisation du protocole sur les animaux, un criblage des gènes susceptibles d'être ciblés par les molécules actives de *H. erinaceus* a été effectué. 182 gènes ont été décelés, notamment les gènes régulant l'expression :

- du NGF (facteur de croissance nerveuse) ;
- des TNF et IL, protéines impliquées dans la réponse inflammatoire ;

- du PIK3CA, une sous-unité protéique de l'enzyme PI3K, dont l'implication dans l'effet thérapeutique de *H. erinaceus* a été démontrée par Chiu *et al.* (2018) ;

- de certaines caspases et protéines de la famille BCL-2 (B-cell Lymphoma 2), des protéines régulant l'apoptose cellulaire.

Des analyses ultérieures par Chong *et al.* (2021) ont également permis aux chercheurs de supposer que l'action antidépressive de *H. erinaceus* pourrait résulter de ses effets sur l'inflammation neuronale, le stress oxydatif, les facteurs neurotrophiques et la voie de signalisation cellulaire MAPK (Mitogen-activated Protein Kinases). Il a été observé, lors de cette étude, que l'administration de *H. erinaceus* faisait augmenter l'expression de multiples gènes et protéines favorisant la neurogénèse et la neuroplasticité. Parmi ceux-ci, on retrouve le BDNF et TrkB, dont l'implication dans son mécanisme d'action a déjà été constatée au cours de plusieurs études. Ces observations sont en concordance avec les résultats de l'analyse morphologique du cerveau des souris étudiées : une forte neurogénèse au niveau du gyrus denté était observable chez les souris ayant reçu la supplémentation en *H. erinaceus*. De façon étonnante, celle-ci était bien supérieure chez les souris ayant reçu le dosage de 10 mg/kg/j (Chong *et al.*, 2021). On peut donc se demander s'il existe un effet de saturation avec un dosage plus élevé, ou bien un tropisme préférentiel dose-dépendant de la neurogénèse engendrée.

Pour savoir si l'effet antidépresseur et anxiolytique de *H. erinaceus* est médié par la neurogénèse, Chong *et al.* (2021) ont administré du témozolomide - un agent cytotoxique utilisé dans le traitement de tumeurs cérébrales, bloquant la neurogénèse (Base de données publique des médicaments, 2023) - aux souris traitées. Chez les souris du groupe placebo soumises à des conditions de stress, le témozolomide a entraîné une augmentation significative des symptômes dépressifs, ce qui semble indiquer que ceux-ci sont empirés par un blocage de la neurogénèse. De même, chez les souris traitées par *H. erinaceus*, l'administration de témozolomide a entièrement entravé l'effet antidépresseur et anxiolytique de ce traitement (Chong *et al.*, 2021). Il semblerait donc qu'une neurogénèse normale soit primordiale pour le maintien d'une bonne santé mentale, et que les effets antidépresseurs et anxiolytiques de *H. erinaceus* soient fortement (voire entièrement) médiés par son effet stimulant de la neurogénèse. Il est d'ailleurs intéressant de noter qu'au cours de cette étude, il a été démontré que *H. erinaceus* entrave significativement la neuro-inflammation causée par le stress, et ce par un mécanisme médié par la neurogénèse (Chong *et al.*, 2021). L'inflammation neuronale constituant l'un des mécanismes physiopathologiques probables de la dépression, cet effet est particulièrement intéressant dans sa prise en charge.

Études sur des cellules humaines et essais cliniques

À l'heure actuelle, il existe plus d'études sur le potentiel neuroprotecteur pur de *H. erinaceus* que sur son efficacité thérapeutique sur la fonction cognitive, sur le sommeil et dans le cadre spécifique de la dépression. Cependant, comme dit plus haut, ces notions sont liées, du moins dans certains cas.

Études sur la fonction cognitive

En 2001, une étude clinique menée par Kasahara *et al.* (2001), portant sur 50 personnes démentes hospitalisées, a produit des résultats encourageants quant au potentiel thérapeutique de *H. erinaceus* sur le traitement de la démence et dans l'amélioration de la qualité de vie de ces personnes. Après une administration quotidienne de 5 g de champignon lyophilisé pendant 6 mois, le niveau d'indépendance dans les tâches quotidiennes de certains patients a augmenté, en particulier celui des patients les plus

lourdemment handicapés (Kasahara *et al.*, 2001 cité par Inanaga, 2012). De plus, la supplémentation orale en *H. erinaceus* aurait amélioré les fonctions de leur système immunitaire.

Ootomo (2005) a effectué un essai clinique sur sept patients atteints de démence à type d'Alzheimer et pris en charge en ambulatoire. Après administration quotidienne de 3 g de poudre de *H. erinaceus* pendant 3 mois, une personne sur ces sept a présenté une amélioration marquée de son score MMSE (Mini-Mental Score Examination). Fait autrement plus intéressant, un autre essai concomitant effectué dans les mêmes conditions a décelé une amélioration psycho-comportementale chez 18 patients traités en ambulatoire (Ootomo, 2005 cité par Inanaga, 2012).

Puis, une étude a été effectuée par Mori *et al.* (2009) sur des personnes de 50 à 80 ans, diagnostiquées comme ayant une déficience cognitive modérée. Il s'agit d'un essai clinique en double aveugle contre placebo, ayant donc, a priori, un bon niveau de fiabilité. Il y avait 15 sujets dans le groupe placebo, et 14 sujets dans le groupe *H. erinaceus* (à la suite d'une rétractation). L'administration orale quotidienne de quatre comprimés dosés à 250 mg de sporophore trois fois par jour (soit 3 g/j), pendant 16 semaines, a conduit à une amélioration significative des scores de fonction cognitive chez les personnes traitées. Cette amélioration a été progressive et proportionnelle au temps d'administration, avec des scores toujours meilleurs à 8, 12 puis 16 semaines (Mori *et al.*, 2009). Il serait donc nécessaire, du moins dans le cadre de l'amélioration de la fonction cognitive, de suivre un traitement sur plusieurs mois pour obtenir une efficacité thérapeutique maximale. De plus, de multiples analyses biologiques ont été effectuées chez tous les patients inclus dans cette étude à 0, 8 et 16 semaines, de façon à surveiller leur état de santé général. Aucune différence significative n'a été observée entre les analyses du groupe placebo et du groupe traité (Mori *et al.*, 2009), ce qui suggère une relative sécurité biologique de l'utilisation de ce complément alimentaire pendant plusieurs mois. Cependant, une personne s'est rétractée de l'essai suite à la survenue de problèmes digestifs, malgré le fait que leur intensité n'ait pas été évaluée comme nécessitant une interruption de traitement. On peut d'ailleurs noter que sept personnes dans le groupe *H. erinaceus*, mais également six personnes dans le groupe placebo ont connu des troubles digestifs modérés pendant la réalisation de l'étude. Aucun autre symptôme inhabituel n'a été documenté. Quatre semaines après l'arrêt de l'administration des compléments, les scores de fonction cognitive ont significativement diminué chez les sujets ayant reçu la supplémentation, mais sont restés significativement supérieurs à ceux du groupe placebo (Mori *et al.*, 2009). Cela suggère que les effets thérapeutiques de *H. erinaceus* sont transitoires, en tous cas pour une dose de 3 g/j, mais qu'il existe tout de même une persistance partielle de ceux-ci pendant plusieurs semaines.

Mori *et al.* (2011) ont également réalisé une étude sur des astrocytes humains : il s'agit de cellules gliales, partenaires essentiels des neurones dans le système nerveux central qui ont une place grandissante dans la recherche en neuropathologie (Poulot-Becq-Giraudon *et al.*, 2022). Le résultat est intéressant : l'extrait de sporophore entier de *H. erinaceus* a eu un effet sur l'expression de l'ARNm du NGF, mais pas les héricénones C, D et E isolées, qui ont pourtant une activité promotrice de la synthèse du NGF démontrée (Mori *et al.*, 2011). On peut tirer deux conclusions de ce résultat :

- l'effet d'induction de la synthèse du NGF par *H. erinaceus* est, au moins partiellement, médié par une modulation de l'expression génique de son ARN messager.
- s'il n'y a pas eu d'erreur avec l'essai sur les héricénones isolées : soit les héricénones C-E promeuvent la synthèse du NGF par un mécanisme différent de la modification de l'expression génique de son ARNm, soit ce mécanisme d'action repose sur une action synergique avec d'autres composants de *H. erinaceus*.

Inanaga (2012) rapporte pour plusieurs patients déments une amélioration subjective de leurs symptômes et de leur qualité de vie suite à une prise quotidienne d'Amyloban® 3399, notamment par rapport à leur humeur, leur degré d'activité et de motivation, ou encore leur capacité à se lever plus tôt le matin. Cependant, il existe quelques exceptions, avec des personnes ayant rapporté de la nervosité voire de la violence.

Dans cette même étude, une amélioration nette des fonctions cognitives suite à l'administration d'Amyloban® 3399 a également été observée chez des sujets âgés avec un déclin cognitif iatrogène dû à

un traitement par hypnotiques, anxiolytiques ou antidépresseurs (Inanaga, 2012). Ces patients avaient déjà été suivis pendant un an, avec un maintien de ces résultats au cours de leur suivi.

De plus, des patients schizophrènes ont présenté, sous Amyloban® 3399, une amélioration de leur humeur, de leur volonté d'apprendre, et un meilleur relationnel social (Inanaga, 2012). Enfin, des personnes socialement isolées à cause d'un handicap physique sont devenues plus actives et ont connu une amélioration de leur humeur globale (Inanaga, 2012).

Études sur le sommeil

Les effets cliniques de l'Amyloban® 3399 ont été également étudiés sur le sommeil :

- la consommation quotidienne d'Amyloban® 3399 en comprimés a eu les effets suivants sur des individus déments : augmentation de la vigilance diurne et du nombre d'heures d'éveil, et diminution de la somnolence en journée (Inanaga, 2012) ;
- chez des individus sains mais hypersomniaques, l'Amyloban® 3399 a normalisé leur durée de sommeil et augmenté leur vigilance diurne ; de plus, les troubles respiratoires du sommeil tels que l'apnée du sommeil et les ronflements ont progressivement diminué au cours de deux mois d'administration quotidienne (Inanaga, 2012).

Ces effets positifs sur le sommeil et l'énergie diurne pourraient se révéler particulièrement intéressants dans la gestion de la dépression et de l'anxiété. En effet, les troubles du sommeil sont une comorbidité très fréquente (et étiologiquement cohérente) de ces problèmes de santé mentale. Un « cercle vicieux » peut rapidement se mettre en place dans une telle situation, puisque les troubles du sommeil peuvent avoir de nombreuses répercussions négatives sur le plan physique et psychique, et contribuent notamment aux troubles de l'humeur et au manque d'énergie déjà présents chez les sujets dépressifs. Le maintien d'un sommeil de qualité est essentiel à la santé de toute personne, mais plus particulièrement de celles souffrant de troubles neuropsychiatriques.

Études sur la dépression et l'anxiété

Une étude clinique menée par Nagano *et al.* (2010) sur un groupe de 30 femmes en cours de ménopause avait décelé une diminution significative de l'état dépressif et de l'anxiété chez des sujets ayant consommé de la poudre de *H. erinaceus* pendant 4 semaines. Cependant, ces résultats présentaient un biais conséquent : la diminution globale des symptômes d'anxiété et de dépression dans le groupe placebo avait été significativement identique à celle du groupe ayant consommé le champignon. Ces résultats étonnants pourraient s'expliquer partiellement par le mode de consommation (des biscuits préparés avec de la poudre de *H. erinaceus*, ce qui est peu conventionnel), la durée de l'étude potentiellement insuffisante (les antidépresseurs classiques présentent une efficacité thérapeutique perceptible à partir de 4 semaines de traitement, donc la durée totale de l'étude), et des biais de mesure ou environnementaux (ce qui permettrait d'expliquer l'amélioration significative de l'état mental dans les deux groupes).

Une autre étude, publiée bien plus récemment par Vigna *et al.* (2019), a donné un résultat plus convaincant. Vigna *et al.* (2019) ont effectué une étude sur l'administration de *H. erinaceus* chez 77 personnes en surpoids souffrant de dépression, d'anxiété et/ou de troubles du sommeil. Le groupe témoin et le groupe ayant reçu la supplémentation en *H. erinaceus* ont suivi le même régime hypocalorique, et l'évolution des IMC au cours de l'essai a été significativement identique dans les deux groupes ; les différences entre le groupe témoin et le groupe *H. erinaceus* ne peuvent donc pas être attribuées à des paramètres nutritionnels ou à la forme physique. La répartition des participants dans les groupes était

randomisée. Le complément alimentaire administré était composé à 80 % de mycélium et à 20 % d'extrait de sporophore, à raison de 400 mg de *H. erinaceus* par gélule et de trois gélules par jour. Les participants ont reçu ce dosage quotidien pendant deux mois. La supplémentation en *H. erinaceus* a eu une efficacité thérapeutique significative sur l'anxiété, la dépression et les troubles du sommeil des participants, avec un effet maintenu dans le temps même après une période de « wash-out » de deux mois additionnels sans aucune supplémentation. Ces paramètres ont été objectivés par deux différents questionnaires, le test de Zung et le SCL-90 (Symptom Checklist 90). Pour les personnes ayant reçu les gélules de *H. erinaceus*, la réduction moyenne des symptômes de dépression a été estimée à 30 %, et à plus de 40 % pour les symptômes d'anxiété selon Vigna *et al.* (2019).

En résumé, la consommation quotidienne de 1200 mg de poudre de *H. erinaceus* (composée de 80 % de mycélium et 20 % de sporophore) pendant 8 semaines a conduit à une amélioration significative de la dépression et de l'anxiété chez les sujets. Ce résultat a été maintenu après une période additionnelle de wash-out de 8 semaines. Ceci signifie non seulement que la consommation du champignon a été efficace sur la dépression lors de la période de prise, mais la durabilité des résultats dans le temps suggère qu'il pourrait s'agir d'un réel traitement curatif plutôt qu'uniquement symptomatique. L'hypothèse donnée par les auteurs est de favoriser la neuroplasticité induite par la consommation de ce champignon, par son effet stimulant du NGF et du BDNF (Vigna *et al.*, 2019).

Automédication : risques divers de contamination et effets indésirables

Bien que les propriétés neuroprotectrices de *H. erinaceus* aient déjà un bon niveau de preuve, en France, aucun champignon ne peut encore être formellement prescrit au grand public par des médecins. Malgré cela, il existe une consommation grandissante - et peu réglementée - de compléments alimentaires en tous genres, notamment via leur commerce en ligne ; cela vaut notamment pour tous les champignons.

Avec la simple recherche des mots « *Hericium erinaceus* » dans le moteur de recherche Google, on voit apparaître diverses présentations de compléments alimentaires immédiatement disponibles à l'achat. De nombreuses marques et vendeurs le commercialisent notamment sous son nom vernaculaire anglais « Lion's Mane » (crinière de lion), en tant que psychostimulant, c'est à dire comme modulateur cognitif et psychologique positif. On peut d'ailleurs trouver de nombreux témoignages de personnes qui en consomment, sur Internet et sur les réseaux sociaux (exemple : www.reddit.com/r/nootropics).

Divers risques de contamination : bactéries, moisissures, métaux lourds

Il existe des vendeurs en ligne proposant des spores ou des fragments de mycélium de *H. erinaceus* pour permettre aux acheteurs de le cultiver directement chez eux. Cette façon de procéder, bien que probablement plus économique et écologique, présente des risques additionnels par rapport aux compléments alimentaires déjà préparés. En effet, la culture de champignons nécessite un milieu humide, propice au développement de micro-organismes pathogènes si des conditions d'hygiène strictes ne sont pas respectées. Dans un environnement domestique, il est difficile de garantir l'absence de contamination des champignons et de leur substrat par des bactéries ou moisissures.

De plus, les champignons sont des organismes accumulateurs de substances polluantes, notamment de métaux lourds. Lors d'analyses chimiques, la présence d'arsenic, de plomb, de cadmium et de cuivre a été décelée dans le mycélium d'*H. erinaceus* et, en moindre quantité, dans son sporophore (Sokół *et al.*, 2015). Le potentiel de contamination aux métaux lourds représente un réel danger pour la santé, surtout si l'on envisage une consommation de ce champignon sur une durée importante, notamment dans le cadre d'une

utilisation à visée préventive ou curative chronique. C'est la raison pour laquelle un contrôle qualité efficace et régulier des compléments alimentaires est primordial, afin de s'assurer que les spécialités commercialisées répondent aux normes en vigueur. À l'heure actuelle, de multiples entreprises basées en-dehors de l'Union Européenne (UE), non soumises aux normes de qualité des compléments alimentaires imposées par l'UE, peuvent malgré tout commercialiser leurs produits à l'international. Il faut donc, pour évaluer correctement le risque de contaminations, tenir compte du pays de fabrication et des normes auxquelles sont soumises les laboratoires distributeurs.

Effets indésirables

Au vu du faible nombre d'essais cliniques effectués sur l'humain et aux biais engendrés par leur non-représentativité de l'ensemble de la population, les effets indésirables potentiels de *H. erinaceus* ne sont pas encore documentés de façon exhaustive. Toutes les études, dont son profil toxicologique est l'objet principal, ont été effectuées sur l'animal uniquement (Li *et al.*, 2018). On peut spéculer sur certains risques encourus au vu des mécanismes d'action entrant en jeu.

Comme le NGF stimule la croissance et la fonction nerveuse, il sensibilise également les terminaisons nerveuses nociceptives. C'est d'ailleurs pour cette raison que des anticorps anti-NGF avaient été développés et étudiés comme traitements prospectifs de l'arthrose. On peut donc spéculer qu'à une durée et à un dosage suffisamment élevés un traitement stimulant la production de NGF pourrait négativement affecter la symptomatologie de certaines neuropathies douloureuses. Cela reste à étudier, puisque certaines données scientifiques semblent indiquer que *H. erinaceus* pourrait avoir un effet antalgique vis-à-vis de certains types de douleur, notamment de certaines douleurs neuropathiques (Li *et al.*, 2018).

Interactions

Similairement à ses effets indésirables, les interactions médicamenteuses impliquant *H. erinaceus* n'ont pour l'instant pas été suffisamment documentées. Il a été observé que l'héricénone B a une forte activité antiagrégante plaquettaire (Friedman, 2015), ce qui pourrait interférer avec de nombreux traitements. Cependant des études complémentaires sont nécessaires afin de voir si cet effet est important lors de l'administration quotidienne répétée d'un complément alimentaire ou d'un aliment à base de sporophore et/ou de mycélium de *H. erinaceus*.

Conclusion

H. erinaceus est cité dans de nombreuses études comme un aliment idéal pour la prévention de la survenue de divers problèmes psycho-comportementaux et du déclin cognitif. Plusieurs études démontrent une amélioration objective mais également subjective de l'état général, en ce qui concerne l'humeur, le degré d'activité physique, le relationnel social, la qualité de sommeil, le niveau d'énergie et de vigilance, et l'appétit cognitive. Ces paramètres sont tous impliqués dans la symptomatologie (et parfois dans l'étiologie) des troubles dépressifs ; il est donc très intéressant de pouvoir agir positivement sur ceux-ci avec un complément alimentaire facile à administrer, en accord avec les professionnels de santé qui suivent le patient dépressif.

Les recherches scientifiques sur *H. erinaceus* ont débuté vers la fin des années 1990 pour ses bienfaits sur l'organisme essentiellement pour renforcer diverses capacités physiques (Cherqui *et al.*, 1999 ; Fons *et al.*, 2005 ; Rapior *et al.*, 2000 ; Roda *et al.*, 2022 ; Roussel *et al.*, 2002 ; Roumestan *et al.*, 2005 ; Wang *et al.*,

2014). L'intérêt de la communauté scientifique pour l'utilisation de l'hydne hérisson dans la santé mentale et pour prévenir les maladies neurodégénératives liées à l'âge est plus récent et en plein essor (Kim *et al.*, 2023 ; Li *et al.*, 2020 ; McCain *et al.*, 2023 ; Roda *et al.*, 2021).

Chong *et al.* (2020) ont démontré que les études précliniques et cliniques réalisées avec *H. erinaceus* améliorent considérablement le trouble dépressif par modulation monoaminergique, neurogène/neurotrophique, et anti-inflammatoires, indiquant le rôle potentiel de *H. erinaceus* comme complémentaire de la médecine alternative pour le traitement de la dépression. Néanmoins, les recherches actuelles sur les effets antidépresseurs de *H. erinaceus* sont encore relativement préliminaires, et les mécanismes spécifiques sous-jacents aux activités de type antidépresseur nécessitent des études plus approfondies (Badalyan et Rapior, 2021). Aussi, on peut s'attendre, dans les années à venir, à ce qu'il existe une meilleure compréhension de sa pharmacodynamie et de sa pharmacocinétique, ainsi que des connaissances plus précises quant à, d'une part, ses techniques de culture selon la composition chimique désirée et, d'autre part, aux indications thérapeutiques et allégations, dosages et modes d'administration.

Il est d'ailleurs pertinent de rappeler qu'avec toutes les substances actives issues d'organismes vivants, il peut exister des grandes variations au niveau de la composition chimique des extraits et de la qualité des compléments alimentaires voire aliments enrichis par *H. erinaceus* ou d'autres champignons (Cassar, 2016). Comme nous l'avons vu, les activités thérapeutiques des champignons sur la santé mentale sont médiées par de multiples molécules, agissant probablement de façon synergique pour certaines d'entre elles, et dont la concentration peut significativement varier d'un spécimen à l'autre et selon les conditions de culture utilisées (Lallet Daher, 2019 ; Li *et al.*, 2023 ; Thongbai *et al.*, 2015) voire son origine naturelle ou synthétique (Ali *et al.*, 2023 ; Cavalli, 2023). De plus, l'utilisation de sporophores et/ou de mycélium, ainsi que la forme sous laquelle le champignon est consommé - entier et frais, séché et pulvérisé, extraits obtenus par diverses méthodes, extraits enrichis ou non - sont des paramètres exerçant une influence considérable sur la composition chimique des extraits bruts et des formulations ainsi que sur la concentration et la biodisponibilité des molécules actives.

Remerciements

Les auteurs remercient vivement Albert Grobelny (Société Lorraine de Mycologie, France) et Didsanutda Gonkhom (Mae Fah Luang University, Chiang Rai, Thaïlande) pour leur photo respective d'*Hericum erinaceus* sauvage et cultivé.

Références bibliographiques

ALI A., GIFFORD M.E., LOWE H. *et al.*, 2023. Natural vs. Synthetic Psilocybin: The Same or Completely Different? : 479-492. *In* : Agrawal D.C., Dhanasekaran M. *Mushrooms with therapeutic potentials - Recent advances in research and development*. Springer Nature. Singapore.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, CROCQ M.C., GUELFY J.D. *et al.*, 2016. *Mini DSM-5 : Critères Diagnostiques*. Elsevier Masson. 3^e édition. 408 p. Paris.

ASPER M., OSIKA W., DALMAN C. *et al.*, 2022. Effects of the COVID-19 pandemic and previous pandemics, epidemics and economic crises on mental health: systematic review. *The British Journal of Psychiatry* **8** : e181.

BADALYAN S.M., RAPIOR S., 2021. The Neurotrophic and Neuroprotective Potential of Macrofungi : 37-78. In : Agrawal D.C., Dhanasekaran M. *Medicinal herbs and fungi - Neurotoxicity vs. neuroprotection*. Publisher Springer. Singapore.

BADALYAN S.M., MOREL S., BARKHUDARYAN A. *et al.*, 2023. Promising Mushrooms as Therapeutic Resources - Review and Future Perspectives: 1-54. In : Agrawal D.C., Dhanasekaran M. *Mushrooms with therapeutic potentials - Recent advances in research and development*. Springer Nature. Singapore.

BAILLY C., GAO J.M., 2020. Erinacine A and related cyathane diterpenoids: Molecular diversity and mechanisms underlying their neuroprotection and anticancer activities. *Pharmacological Research* **159** : 104953.

BASE DE DONNEES PUBLIQUE DES MEDICAMENTS, 5 avril 2023. Témazolomide. Disponible sur <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67632968&typedoc=N>

CASSAR A., 2016. La culture des macromycètes entrant dans la composition des compléments alimentaires. Thèse d'exercice du diplôme d'État de Docteur en Pharmacie, Université de Montpellier, 155 p. Montpellier.

CAVALLI M., 2023. Le trouble dépressif : Approches mycothérapeutiques prospectives avec *Hericiium erinaceus* et *Psilocybe sp.* Thèse d'exercice du diplôme d'État de Docteur en Pharmacie, Université de Montpellier, 84 p. Montpellier.

CHAN Y.C., LIN T.C., CHEN C.C. *et al.*, 2022. Effects of erinacine A-enriched *Hericiium erinaceus* on elderly hearing-impaired patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Functional Foods* **97** : 105220.

CHAU S.C., CHONG P.S., JIN H. *et al.*, 2023. *Hericiium erinaceus* promotes anti-inflammatory effects and regulation of metabolites in an animal model of cerebellar ataxia. *International Journal of Molecular Sciences* **24** : 6089.

CHENG J.H., TSAI C.L., LIEN Y.Y. *et al.*, 2016. High molecular weight of polysaccharides from *Hericiium erinaceus* against amyloid beta-induced neurotoxicity. *BMC Complementary and Alternative Medicine* **16** : 170.

CHERQUI F., RAPIOR S., CUQ P., 1999. Les activités biologiques de *Lepista nebularis* (Batsch:Fr.) Harm. *Annales de la Société d'Horticulture et d'Histoire Naturelle de l'Hérault* **139** : 75-86.

CHIU C.H., CHYAU C.C., CHEN C.C. *et al.*, 2018. Erinacine A-enriched *Hericiium erinaceus* mycelium produces antidepressant-like effects through modulating BDNF/PI3K/Akt/GSK-3 β signaling in mice. *International Journal of Molecular Sciences* **19** : 341.

CHONG PS, FUNG ML, WONG KH *et al.*, 2020. Therapeutic potential of *Hericiium erinaceus* for depressive disorder. *International Journal of Molecular Sciences* **21** : 163.

CHONG P.S., POON C.H., ROY J. *et al.* 2021. Neurogenesis-dependent antidepressant-like activity of *Hericiium erinaceus* in an animal model of depression. *Chinese Medicine* **16** : 132.

DIALLO I., BOUDARD F., MOREL S. *et al.*, 2020. Antioxidant and anti-inflammatory potential of Shiitake culinary-medicinal mushroom, *Lentinus edodes* (Agaricomycetes), sporophores from various culture conditions. *International Journal of Medicinal Mushrooms* **22** : 535-546.

FIJALKOWSKA A., JEDREJKO K., SUŁKOWSKA-ZIAJA K. *et al.*, 2022. Edible mushrooms as a potential component of dietary interventions for major depressive disorder. *Foods* **11** : 1489.

FIJALKOWSKA A., RYCHLIK M., KRAKOWSKA A. *et al.*, 2023. Effects of dietary supplementation with in vitro-cultivated arboreal medicinal mushrooms on long-term memory and anxiety-like behavior of male mice. *International Journal of Medicinal Mushrooms* **25** : 49-60.

FONS F., ROUMESTAN C., RAPIOR S., 2005. Biodiversité, règne fongique et thérapeutique. 1. Connaissances actuelles et perspectives. *Annales de la Société d'Horticulture et d'Histoire Naturelle de l'Hérault* **145** : 87-89.

FONS F., MOREL S., RAPIOR S., 2018. L'importance des champignons pour l'Homme : intérêts, dangers et perspectives. *Annales de la Société d'Horticulture et d'Histoire Naturelle de l'Hérault* **157** : 31-51.

FRIEDMAN M., 2015. Chemistry, nutrition, and health-promoting properties of *Hericiium erinaceus* (Lion's Mane) mushroom fruiting bodies and mycelia and their bioactive compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **63** : 7108-7123.

GALAPPATHTHI M.C.A., PATABENDIGE N.M., PREMARATHNE B.M. *et al.*, 2023. A review of *Ganoderma* triterpenoids and their bioactivities. *Biomolecules* **13** : 24.

GARGANO M.L., VENTURELLA G., ZERVAKIS G.I. *et al.*, 2020. Medicinal mushrooms as part of the "Third Mission" activities of Universities – A science to business initiative related to mycotherapy. *International Journal of Medicinal Mushrooms* **22** : 1237-242.

GONKHOM D., LUANGHARN T., RAGHOONUNDON B. *et al.*, 2021. *Hericiium*: A review of the cultivation, health-enhancing applications, economic importance, industrial, and pharmaceutical applications. *Fungal Biotech* **1** : 117–129.

GONKHOM D., LUANGHARN T., HYDE K.D. *et al.*, 2022. Optimal conditions for mycelial growth of medicinal mushrooms belonging to the genus *Hericiium*. *Mycological Progress* **21** : 82.

HAUTE AUTORITE DE SANTE, 8 novembre 2017. Problèmes de repérage, mauvais usage des antidépresseurs : la dépression doit être mieux identifiée et traitée de façon personnalisée. Disponible sur <https://www.has-sante.fr/jcms/c_2803297/fr/problemes-de-reperage-mauvais-usage-des-antidepresseurs-la-depression-doit-etre-mieux-identifiee-et-traitee-de-facon-personnalisee>

HAUTE AUTORITE DE SANTE, 12 juin 2019. Dépression de l'adulte - Repérage et prise en charge initiale Disponible sur <https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974237/fr/depression-de-l-adulte-reperage-et-prise-en-charge-initiale>

HE X., WANG X., FANG J. *et al.*, 2017. Structures, biological activities, and industrial applications of the polysaccharides from *Hericiium erinaceus* (Lion's Mane) mushroom: A review. *International Journal of Biological Macromolecules* **97** : 228-237.

HSU C.L., WEN Y.T., HSU T.C. *et al.*, 2023. Neuroprotective effects of erinacine A on an experimental model of traumatic optic neuropathy. *International Journal of Molecular Sciences* **24** : 1504.

INANAGA K., 2012. Amycenone, a nootropic found in *Hericiium erinaceum*. *Personalized Medicine Universe* **1** : 13-17.

INDEX FUNGORUM, 2023. *Hericiium erinaceus* (Bull.) Pers. Disponible <<https://www.indexfungorum.org/Names/namesrecord.asp?RecordId=356812>>

INSERM : LA SCIENCE POUR LA SANTE, 2019. Dépression. Mieux la comprendre pour la guérir durablement. Disponible sur <<https://www.inserm.fr/dossier/depression/>>

- JIANG S., WANG S., SUN Y. *et al.*, 2014. Medicinal properties of *Hericiium erinaceus* and its potential to formulate novel mushroom-based pharmaceuticals. *Applied Microbiology and Biotechnology* **98** : 7661-7670.
- KASAHARA K., KANEKO N., SHIMIZU K., 2001. Effects of *Hericiium erinaceum* on aged patients with impairment. *Gumma Medicine* **76** : 77e8 [in Japanese].
- KIM K.H., NOH H.J., CHOI S.U. *et al.*, 2012. Isohericenone, a new cytotoxic isoindolinone alkaloid from *Hericiium erinaceum*. *The Journal of Antibiotics* **65** : 575-577.
- KIM S., NADAR R.M., DERUITER J. *et al.*, 2023. Mycotherapeutics Affecting Dopaminergic Neurotransmission to Exert Neuroprotection : 369-392. *In* : Agrawal D.C., Dhanasekaran M. *Mushrooms with therapeutic potentials - Recent advances in research and development*. Springer Nature. Singapore.
- LALLET DAHER H., 2019. Mécanismes d'action des extraits totaux et des molécules bioactives isolées de *Ganoderma lucidum* dans le cancer : tests *in vitro*, essais cliniques, preuves d'efficacité et effets indésirables. Thèse d'exercice du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Université de Montpellier, 138 p. Montpellier.
- LEE L.Y., CHOU W., CHEN W.P. *et al.*, 2021. Erinacine A-enriched *Hericiium erinaceus* mycelium delays progression of age-related cognitive decline in senescence accelerated mouse prone 8 (SAMP8) mice. *Nutrients* **13** : 3659.
- LI I.C., LEE L.Y., TZENG T.T. *et al.*, 2018. Neurohealth properties of *Hericiium erinaceus* mycelia enriched with erinacines. *Behavioural Neurology* **2018** : 5802634.
- LI I.C., CHANG H.H., LIN C.H. *et al.*, 2020. Prevention of early Alzheimer's disease by erinacine A-enriched *Hericiium erinaceus* mycelia pilot double-blind placebo-controlled study. *Frontiers in Aging Neuroscience* **12** : 155.
- LI T.J., LEE T.Y., LO Y. *et al.*, 2021. *Hericiium erinaceus* mycelium ameliorate anxiety induced by continuous sleep disturbance in vivo. *BMC Complementary Medicine and Therapies* **21** : 295.
- LI J., TAN Y.F., ZHOU S.Q. *et al.*, 2023. Neuroprotective methylsuccinic acid and enoic acid derivatives from the fungus *Xylaria longipes*. *Phytochemistry* **210** : 113652.
- LIUZZI G.M., PETRAGLIA T., LATRONICO T. *et al.*, 2023. Antioxidant compounds from edible mushrooms as potential candidates for treating age-related neurodegenerative diseases. *Nutrients* **15** : 1913.
- MCCAIN P., DERUITER J., PATHAK S. *et al.*, 2023. Cognitive Enhancing Effects of Medicinal Mushrooms: A Potential Neuroprotective Implication in Dementias : 241-252. *In* : Agrawal D.C., Dhanasekaran M. *Mushrooms with therapeutic potentials - Recent advances in research and development*. Springer Nature. Singapore.
- MEADE E., HEHIR S., ROWAN N. *et al.*, 2022. Mycotherapy: Potential of fungal bioactives for the treatment of mental health disorders and morbidities of chronic pain. *Journal of Fungi* **8** : 290.
- MOREL S., ARNOULD S., VITOU M. *et al.*, 2018. Antiproliferative and antioxidant activities of wild Boletales mushrooms from France. *International Journal of Medicinal Mushrooms* **20** : 13-29.
- MOREL S., VITOU M., MASNOU A. *et al.*, 2021. Antibacterial activity of wild mushrooms from France. *International Journal of Medicinal Mushrooms* **23** : 79-89.

MORI K., INATOMI S., OUCHI K. *et al.*, 2009. Improving effects of the mushroom Yamabushitake (*Hericium erinaceus*) on mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research* **23** : 367-372.

MORI K., OBARA Y., MORIYA T. *et al.*, 2011. Effects of *Hericium erinaceus* on amyloid β (25-35) peptide-induced learning and memory deficits in mice. *Biomed Research* **32** : 67-72.

MYCOADB, 24 juin 2017. Fiche de *Hericium erinaceus*. Disponible sur <https://www.mycodb.fr/fiche.php?genre=hericium&espece=erinaceus>

NADAR R.M., PATHAK S., DERUITER J. *et al.*, 2023. Mycotherapy (Medicinal Mushrooms) as a Potential Treatment for Epilepsy : 459-478. In : Agrawal D.C., Dhanasekaran M. *Mushrooms with therapeutic potentials - Recent advances in research and development*. Springer Nature. Singapore.

NAGANO M., SHIMIZU K., KONDO R. *et al.*, 2010. Reduction of depression and anxiety by 4 weeks *Hericium erinaceus* intake. *Biomedical Research* **31** : 231-237.

NIEGO A.G.T., RAPIOR S., THONGKLANG N. *et al.*, 2021. Macrofungi as nutraceutical source: promising bioactive compounds and market value. *Journal of Fungi* **7** : 397.

NIEGO A.G.T., LAMBERT C., MORTIMER P. *et al.*, 2023. The contribution of fungi to the global economy. *Fungal Diversity* **121** : 95-137.

OOTOMO E., 2005. Clinical effects of *Hericium erinaceum* on Alzheimer's disease. *Health Indian News* 2005. March 2. [in Japanese].

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, 31 mars 2023. Trouble dépressif (dépression). Disponible sur <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>

POULOT-BECQ-GIRAUDON Y., CARRILLO-DE SAUVAGE M.A., ESCARTIN C., 2022. Astrocytes réactifs et maladies cérébrales Biomarqueurs et cibles thérapeutiques. *Médecine/Sciences* **8** : 786-794.

RAPIOR S., COURTECUISSÉ R., FRANCA C. *et al.*, 2000. Activités biologiques des champignons : recherches actuelles sur les facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires. *Annales de la Société d'Horticulture et d'Histoire Naturelle de l'Hérault* **140** : 26-31.

RATTO D., CORANA F., MANNUCCI B. *et al.*, 2019. *Hericium erinaceus* improves recognition memory and induces hippocampal and cerebellar neurogenesis in frail mice during aging. *Nutrients* **11** : 715.

RODA E., PRIORI E.C., RATTO D. *et al.*, 2021. Neuroprotective metabolites of *Hericium erinaceus* promote neuro-healthy aging. *International Journal of Molecular Sciences* **22** : 6379.

RODA E., RATTO D., DE LUCA F. *et al.*, 2022. Searching for a longevity food, we bump into *Hericium erinaceus* primordium rich in ergothioneine: The "longevity vitamin" improves locomotor performances during aging. *Nutrients* **14** : 1177.

ROUMESTAN C., FONS F., RAPIOR S., 2005. Biodiversité, règne fongique et thérapeutique. 2. Les champignons constituent-ils une nouvelle source de composés anti-inflammatoires ? *Annales de la Société d'Horticulture et d'Histoire Naturelle de l'Hérault* **145** : 90-92.

ROUSSEL B., RAPIOR S., CHARLOT C. *et al.*, 2002. Mais quel est donc cet « Agaric de Brossard » ? *Annales de la Société d'Horticulture et d'Histoire Naturelle de l'Hérault* **142** : 39-54.

SIVANESAN I., MUTHU M., GOPAL J. *et al.*, 2022. Mushroom polysaccharide-assisted anticarcinogenic mycotherapy: Reviewing its clinical trials. *Molecules* **27** : 4090.

SOKOL S., GOLAK-SIWULSKA I., SOBIERALSKI K. *et al.*, 2015. Biology, cultivation, and medicinal functions of the mushroom *Hericium erinaceum*. *Acta Mycologica* **50** : 1069.

THONGBAI B., RAPIOR S., HYDE K.D. *et al.*, 2015. *Hericium erinaceus*, an amazing medicinal mushroom. *Mycological Progress* **14** : 91.

VIGNA L., MORELLI F., AGNELLI G.M. *et al.*, 2019. *Hericium erinaceus* improves mood and sleep disorders in patients affected by overweight or obesity: Could circulating pro-BDNF and BDNF be potential biomarkers? *Evidence-Based Complementary and Alternative* **2019** : 7861297.

WANG K., BAO L., QI Q. *et al.*, 2015. Erinacerins C–L, isoindolin-1-ones with α -glucosidase inhibitory activity from cultures of the medicinal mushroom *Hericium erinaceus*. *Journal of Natural Products* **78** :146-154.

YANG Y., LI J., HONG Q. *et al.*, 2022. Polysaccharides from *Hericium erinaceus* fruiting bodies: Structural characterization, immunomodulatory activity and mechanism. *Nutrients* **14** : 3721.

YAO W., ZHANG J.C., DONG C. *et al.*, 2015. Effects of amygenone on serum levels of tumor necrosis factor- α , interleukin-10, and depression-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **136** :7-12.

ZHANG C.C., CAO C.Y., KUBO M. *et al.*, 2017. Chemical constituents from *Hericium erinaceus* promote neuronal survival and potentiate neurite outgrowth via the TrkA/Erk1/2 pathway *International Journal of Molecular Sciences* **18** : 1659.

Citation :

Cavalli M., Fons F. et Rapior S. Approche mycothérapeutique prospective du trouble dépressif par l'utilisation d'*Hericium erinaceus*. *Annales de la Société d'Horticulture et d'Histoire Naturelle de l'Hérault* **162** : 5-24 (2023). hal-04472570v1