Avis de l'Anses
Saisine n° 2022-AUTO-0158

La directrice générale

Maisons-Alfort, le 1er octobre 2026

AVIS
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à l'évaluation des effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires contenant les champignons shiitaké, reishi et maïtaké

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.
Elle contribue également à assurer la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux, l'évaluation des propriétés nutritionnelles et fonctionnelles des aliments et, en évaluant l'impact des produits réglementés, la protection de l'environnement.
Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du Code de la santé publique).
Ses avis sont publiés sur son site internet.

L'Anses s'est autosaisie le 7 septembre 2022 afin d'évaluer les risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant les champignons shiitaké, reishi et maïtaké.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Les champignons shiitaké, reishi et maïtaké sont des champignons originaires d'Asie de l'Est dont la consommation n'a cessé de croître ces dernières années, notamment sous forme de compléments alimentaires. Ces produits sont consommés pour leurs propriétés supposées, notamment immunostimulantes ou hypoglycémiantes.

L'Anses a publié, en avril 2021, un rapport d'étude observationnelle rétrospective des cas d'intoxications par des champignons shiitaké rapportés au dispositif de toxicovigilance entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2019 (Anses 2021b). Ces cas concernaient majoritairement des effets cutanés, évocateurs d'une dermatite flagellée. Ce rapport suggère une relation dose-réponse entre la quantité de shiitaké consommée et la durée de la dermatite qui lui est associée. Il pointe également la nécessité de cuire ce champignon avant de le consommer.

Parallèlement, jusqu'en mai 2022, trente-quatre déclarations d'effets indésirables, impliquant des compléments alimentaires contenant des champignons ont été rapportées. Parmi celles-ci vingt-sept concernaient au moins un des champignons shiitaké, reishi ou maïtaké, ceux-ci étant souvent présents conjointement dans la composition des compléments alimentaires.

Dans ce contexte, l'Anses a engagé une expertise relative aux effets indésirables liés à la consommation de ces trois champignons sous forme de compléments alimentaires.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (janvier 2024) ».

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé (CES) Nutrition humaine. L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail (GT) Nutrivigilance. Ce GT s'inscrit dans le cadre des missions du CES Nutrition humaine auquel il est rattaché, en lui fournissant un appui scientifique spécifique dans le domaine de la Nutrivigilance. Les travaux et conclusions du GT Nutrivigilance se sont appuyés sur les rapports de trois experts, respectivement en toxicologie clinique, en mycologie et en dermatologie. Ce groupe de rapporteurs réuni régulièrement s'est appuyé sur les résultats d'une revue de la littérature effectuée en amont par la coordination scientifique et sur les données de vigilance. Leurs travaux ont été complétés d'une part, par une analyse des cas cliniques et des cas de vigilance par trois experts allergologues du GT Nutrivigilance et d'autre part, par une relecture de l'analyse des données toxicologiques par un toxicologue.

Le GT Nutrivigilance a suivi les travaux du 2 avril 2024 au 5 mai 2026, date à laquelle il les a validés.

Les travaux ont été présentés au CES Nutrition humaine tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques le 9 avril 2026 et le 22 mai 2026. Ils ont été adoptés par le CES réuni le 22 mai 2026.

L'Anses a analysé les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : https://dpi.sante.gouv.fr/.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT NUTRIVIGILANCE ET DU CES NUTRITION HUMAINE

Les champignons shiitaké, reishi et maïtaké entrent dans la composition de certains compléments alimentaires. Néanmoins, les noms taxonomiques et origines des champignons ne sont pas toujours spécifiés, ce qui constitue une source d'incertitude dans la mesure où les compositions et propriétés biochimiques peuvent différer selon les espèces.

Pour évaluer les risques liés à la consommation de ces champignons, la revue de littérature ne s'est pas limitée à leur utilisation dans les compléments alimentaires. Elle a été étendue à tous les aliments.

3.1. Données générales

3.1.1. Taxonomie

- **Shiitaké**

Le shiitaké, ayant pour nom accepté *Lentinula edodes* (Berk.) Pegler, est actuellement classé dans le genre *Lentinula* de la famille des *Omphalotaceae*. Ce genre comprend neuf espèces (Menolli *et al.* 2022). *Lentinula edodes* (Berk.) Pegler est la seule espèce asiatique du genre et la seule à être cultivée à l'échelle industrielle. Elle est facilement distinguable des autres *Lentinula de visu*, ce qui limite les confusions. Par ailleurs, il n'existe aucune variation (variété ou forme) officiellement reconnue au sein de l'espèce *Lentinula edodes* (Berk.) Pegler. Ainsi, l'usage du nom *Lentinula edodes*, même sans mention de l'autorité[1], fait référence à un seul et même taxon. *Lentinus edodes* (Berk.) Singer est une ancienne désignation, parfois utilisée comme synonyme nomenclatural.

- **Reishi**

Le reishi (ou lingzhi, en chinois) est assimilé à l'espèce *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst. Ce champignon est un exemple de la complexité taxonomique du genre *Ganoderma*, lequel comporte plus de trois cents espèces.

Ganoderma lucidum (Curtis) P. Karst. est une espèce indigène[2] d'Europe occidentale et du Bassin méditerranéen.

Risque de confusion : si certaines espèces se distinguent par la couleur de leur cuticule ou la forme de leurs spores, les variations morphologiques interespèces sont souvent plus subtiles, rendant leur identification délicate et peuvent conduire à des erreurs d'identification taxonomique. Cela souligne l'importance de considérer à la fois la morphologie, le type de substrat où se développe le sporophore[3], ainsi que la localisation géographique lors de l'identification des espèces.

Selon la base de données nomenclaturale de référence (*Index Fungorum*), vingt noms infraspécifiques ont été publiés en tant que *Ganoderma lucidum*, bien que correspondant à des formes ou variétés différentes. Six espèces sont aujourd'hui reconnus comme distinctes :

- *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst.;
- *Ganoderma orbiforme* (Fr.) Ryvarden ;
- *Ganoderma* curtisii (Berk.) Murrill ;
- *Ganoderma resinaceum* Boud. ;

[1] L'autorité correspond aux noms des mycologues ayant pour la première fois décrit l'espèce.
[2] Une espèce est dite indigène à une région donnée si sa présence dans cette région est le résultat de processus naturels, sans intervention humaine.
[3] Le sporophore (autrefois appelé carpophore) est la partie aérienne du champignon, constituée du pied (ou stipe) et du chapeau.

- *Ganoderma dimidiatum* (Thunb.) V. Papp ;
- *Ganoderma valesiacum* Boud.

Par conséquent, la désignation *Ganoderma lucidum* sans mention de l'autorité constitue une désignation imprécise, au risque d'attribuer à une espèce donnée des propriétés biochimiques, pharmacologiques ou toxicologiques qui ne lui appartiennent pas.

■ **Maïtaké**

Le maïtaké, ayant pour nom scientifique accepté *Grifola frondosa* (Dicks.) Gray, est une espèce parasite des *Fagaceae* (chênes et châtaigniers). Il s'agit de la seule espèce du genre retrouvée dans l'hémisphère nord.

D'autres espèces semblables existent, notamment avec *Grifola gargal* Singer, d'origine sud-américaine. Ces espèces sont morphologiquement très proches et peuvent être facilement confondues.

La désignation vernaculaire « maïtaké » est utilisée au Japon pour désigner un groupe hétérogène de champignons, incluant trois espèces :

- shiromaïtaké (correspondant à *Grifola frondosa* (Dicks.) Gray) ;
- choreimaïtaké (*Meripilus giganteus)* ;
- tonbimaïtaké (*Polyporus umbellatus* (Pers.) Fr.).

Risque de confusion : parmi les compléments alimentaires contenant du maïtaké ayant fait l'objet d'une notification de commercialisation en France, environ 10 % correspondent à *Polyporus umbellatus*, le reste étant associé à la désignation tronquée, *Grifola frondosa*. Par conséquent, l'évaluation des risques liés à la consommation de compléments alimentaires à base de maïtaké commercialisés en France ne concerne pas une espèce unique, mais potentiellement trois espèces distinctes appartenant à des familles différentes, ayant des constituants et des métabolites secondaires différents.

Le GT Nutrivigilance et le CES Nutrition humaine soulignent les risques de confusion générés par les dénominations « reishi » et « maïtaké ». Un séquençage ITS[4] est nécessaire pour identifier formellement les champignons. De plus, une dénomination conforme au Code international de nomenclature pour les algues, les champignons et les plantes (Loizeau et Price 2017) **doit être utilisée pour les nommer correctement et éviter toute confusion.**

3.1.2. Caractéristiques phytochimiques

■ **Shiitaké**

Comme tous les champignons, le shiitaké contient des polysaccharides (dont le tréhalose et principalement le lentinane), des lectines, des triterpènes, des polyphénols, des furanones et des composés organosulfurés.

[4] Le séquençage ITS (*Internal Transcribed Spacer*) est une méthode de référence pour mettre en évidence une différence génétique entre deux espèces, particulièrement chez les champignons.

L'ingestion de 90 g de shiitaké brut frais, soit 4 à 5 sporophores, apporterait au maximum 1,8 g de lentinane (Afssa 2009). La teneur en lentinane décroît lors du stockage, elle diminue d'autant plus que la température de stockage est élevée (Minato et al. 1999).

Les constituants bioactifs du shiitaké sont listés dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Constituants bioactifs du shiitaké (Lindequist 2024)

Groupe de substances	Substances
Polysaccharides	Lentinane
Protéines	Lédodine ; Lentine
Acides aminés	Ergothionéine ; Acide γ-amino butyrique (GABA)
Dérivés nucléotidiques	Eritadénine (lentinacine, lentysine) ; Désoxyéritadénine
Composés cycliques contenant du soufre	1,2,4-trithiolane (provenant d'acide lentinique non-volatile) ; 1,2,3,4,5,6-hexathiocycloheptane (hexathiepane) ; 1,2,3,5,6-pentathiépane (lenthionine); 1,2,4,6-tétrathiepane
Composés phénoliques	Acide p-Hydroxybenzoïque ; Acide vanillique ; Acide syringique ; Acide p-coumarique ; Autres composés phénoliques

- **Reishi**

D'une espèce à l'autre, une variabilité qualitative significative des métabolites secondaires a été démontrée pour les triterpènes oxygénés de type lanostane (TOTLs) (Welti *et al.* 2010 ; 2015).

L'équipe de Welti a recherché certains TOTLs (acides ganodériques et lucidéniques) dans trois espèces de *Ganoderma*. Des différences de composition ont été mises en évidence :

- *Ganoderma sichuanense* J.D. Zhao & X.Q. Zhang (asiatique) contient des acides ganodériques ;
- *Ganoderma curtisii* (Berk.) Murrill (mexicaine) contient des acides lucidéniques ;
- *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst (européenne) ne contient ni acides ganodériques ni acides lucidéniques.

Aussi, l'établissement de la liste des constituants de *Ganoderma lucidum* (ou sous les appellations lingzhi, reishi) reviendrait à compiler les constituants présents dans plus d'une dizaine d'espèces du genre *Ganoderma*, sans lien assuré avec *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst.
En revanche, des chercheurs ont montré que *Ganoderma lucidum* (sans précision) et *Ganoderma sinense* contiennent des polysaccharides de la famille des glucanes ayant des structures moléculaires similaires (profil mono-/oligosaccharides, poids moléculaire, spectre IR/RMN, liens moléculaires entre les sucres) (Li et al. 2018).

- **Maïtaké**

Grifola frondosa (Dicks.) Gray est riche en tréhalose, un disaccharide pouvant poser des problèmes aux personnes déficientes en tréhalase[5]. Il contient de nombreux polysaccharides ainsi que des alcaloïdes, des flavonoïdes, des acides aminés, des acides gras, des stérols, des nucléosides et des terpénoïdes (X. He et al. 2017; J. He et al. 2023; Wu et al. 2021; Zhao et al. 2021; Cui et al. 2024).

3.1.3. Données de contamination en métaux lourds et éléments traces métalliques

Afin de déterminer le niveau de contamination dans les champignons étudiés par la présente expertise, une requête a été faite dans la base de données Contamine de l'Anses (sans contrainte temporelle). Cette base de données recense l'ensemble des résultats d'analyse des plans de surveillance et des plans de contrôle pilotés par la Direction générale de l'alimentation (DGAL) et la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) et transmis annuellement à l'Anses. Ces données visent à vérifier la conformité des denrées mises sur le marché français. A ces données s'ajoutent celles issues de diverses études scientifiques (comme l'étude de l'alimentation totale par exemple). L'extraction a été réalisée le 4 mars 2025 sur la version 03 de la base Contamine en utilisant le logiciel SAS®.
Seules des données relatives aux niveaux de contamination au cadmium, au plomb, à l'arsenic et au mercure dans les denrées d'alimentation humaine contenant du shiitaké ont pu être exploitées (les données relatives à la présence d'autres métaux lourds, au reishi et au maïtaké n'étaient pas suffisantes pour l'être). L'extraction effectuée a permis d'isoler 80 résultats d'analyse dont 12 portent sur des compléments alimentaires contenant du shiitaké et 68 sur des shiitakés (frais, séchés ou en conserve). Ces résultats ont été obtenus sur 22 échantillons (champignons entiers et compléments alimentaires) prélevés entre 2009 et 2022.

Les résultats d'analyse sont présentés dans le Tableau 2. L'ensemble des échantillons ont fait l'objet d'une analyse de la concentration en cadmium et en plomb, 20 échantillons ont fait l'objet d'une analyse de la concentration en arsenic et 16 ont fait l'objet d'une analyse de la concentration en mercure.

Tableau 2 : Extraction des données Contamine relatives aux analyses d'arsenic, de cadmium, de plomb et de mercure dans les denrées alimentaires contenant du shiitaké

Nature	Origine	Nombre d'échantillons	As (mg/kg)	Cd (mg/kg)	Pb (mg/kg)	Hg (mg/kg)
Shiitaké frais sans précision	France	8	< LQ (0,075) - 0,38 n = 8	0,032 – 0,12 n = 8	< 0,005 – 0,151 n = 8	< 0,005 – 0,01 n = 5
Shiitaké frais bio		1	0,07	0,02	0,024	< LQ (0,01)
Shiitaké frais de culture	France	3	< LQ (0,05) ; 0,05 n = 2	0,042 – 0,1 n = 3	0,029 - 0,04 n = 3	< LQ (0,01) n = 2
Shiitaké frais de culture bio		1	0,14	0,033	< LQ (0,02)	< LQ (0,015)
Shiitaké frais de culture	Namibie	1	0,043	0,051	< LOQ (0,019)	/
Shiitaké frais de culture en morceaux	Chine	1	< LQ (0,2)	0,018	< LQ (0,03)	< LQ (0,01)
Shiitaké en conserve	Chine	1	< LQ (0,02)	0,039	< LQ (0,02)	< LQ (0,007)

[5] Le déficit en tréhalase est listé parmi les maladies rares dans le rapport 2024 de la Banque nationale de données maladies rares, moins de 10 cas ont été enregistrés dans cette base : https://www.bndmr.fr/wp-content/uploads/2025/02/Rapport-BNDMR-20241203.pdf (consultée le 19/05/2024).

Shiitaké séché	France	1	0,22	0,98	0,19	/
Shiitaké sauvage séché	Chine	1	/	0,12	0,03	< LQ (0,01)
	Japon	1	/	0,77	0,02	< LQ (0,01)
Complément alimentaire (extrait de camu-camu, extrait de pépin de raisin, levure de bière, shiitaké) en gélule	France	1	< LD (0,205)	0,287	< LD (0,153)	< LD (0,0003)
Complément alimentaire (acérola, éleuthérocoque, gelée royale, ginseng, propolis, shiitaké)	France	1	< LD (0,079)	0,1	< LQ (0,236)	< LD (0,0003)
Complément alimentaire (shiitaké)	Inconnue	1	0,324	0,126	< LQ (0,14)	< LQ (0,44)

Résultats exprimés en mg/kg de poids total. LQ : limite de quantification ; LD : limite de détection

D'après le règlement (UE) 2023/915 du 25 avril 2023 concernant les teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires, les teneurs réglementaires en métaux lourds dans le shiitaké sont de 0,15 mg/kg pour le cadmium et 0,30 mg/kg pour le plomb. Ces teneurs s'appliquent « au poids à l'état frais » et « après lavage et séparation de la partie destinée à être consommée ». Il n'y a pas de teneurs maximales réglementaires en mercure et arsenic dans le shiitaké. Les résultats d'analyse montrent une absence de dépassement des teneurs maximales en cadmium et plomb dans les échantillons de champignons non séchés. En appliquant, à la teneur maximale autorisée, un facteur de 10 lié à la dessication (Tian et al. 2016; Jin Zhang et al. 2022), les teneurs mesurées respectent les teneurs maximales réglementaires en cadmium et plomb.
D'après ce même règlement, les teneurs maximales en métaux lourds dans les compléments alimentaires sont de 3 mg/kg pour le plomb, 0,10 mg/kg pour le mercure et 1,0 mg/kg pour le cadmium. La limite de quantification de la mesure de la teneur en mercure dans l'échantillon du complément alimentaire d'origine inconnue est trop haute par rapport à la teneur maximale réglementaire (0,44 contre 0,10 mg/kg), un éventuel dépassement de cette teneur n'est donc pas exclu. Pour ce qui est des autres analyses effectuées sur les trois échantillons de compléments alimentaires, il n'y a pas de dépassement des teneurs réglementaires.

3.1.4. Données d'usages

- **Médicinaux**

Ces champignons sont utilisés en médecines traditionnelles chinoise et ayurvédique pour leurs activités supposées antitumorales, antidiabétiques, hypocholestérolémiantes, anti-inflammatoires, antifongiques, antibactériennes, antiagrégantes plaquettaires, antioxydantes et immunostimulantes (Pinya et al. 2018; M. Zhang et al. 2018; S. Zhang et al. 2021; Li et al. 2018).

- **Alimentaires**
  - Alimentation courante

Le shiitaké et le maïtaké figurent sur la liste des 146 champignons comestibles dressée par l'Anses en 2017 dans le cadre d'un projet d'arrêté (Anses 2017). Ils sont néanmoins assortis des mentions « champignon toxique cru » et « à consommer jeune[6] » respectivement.

[6] soit avant maturité (stade de libération des spores)

En revanche, cette liste exclut « les champignons en poudre, et les champignons étant réputés avoir des vertus médicinales, notamment dans la médecine traditionnelle orientale, tels que les ganodermes (*Ganoderma lucidum, Ganoderma tsugae*) […] » auxquels appartient le reishi.
Par ailleurs, dans le cadre des travaux sus-cités, l'Anses rappelle que, pour les adultes[7], une consommation maximale de 150 à 200 g de champignons frais (avant cuisson éventuelle) par semaine est conseillée (cela vaut pour l'ensemble des champignons comestibles). En tenant compte de la perte de masse liée à la dessiccation, cela correspond à une quantité de champignons secs de 15 à 20 g par semaine.

- Compléments alimentaires

Les données relatives aux compléments alimentaires à base de shiitaké, de reishi ou de maïtaké, pour lesquels les dossiers ont été enregistrés dans la base de données Téléicare par la DGCCRF entre avril 2016 et novembre 2022, ont permis d'identifier :

- 410 produits contenant du shiitaké, enregistré sous la dénomination *Lentinula edodes* (Berk.) Pegler ;
- 432 produits contenant du reishi, enregistré sous la dénomination *Ganoderma lucidum* (Curtis ex Fr.) P.Karst. ;
- 261 produits contenant du maïtaké (dont 234 produits correspondant à *Grifola frondosa* (Dicks.) Gray et 27 produits correspondant à *Polyporus umbellatus* (Pers.) Fr.

Certains de ces produits contiennent deux voire trois de ces champignons.

3.1.5. Données réglementaires

- **En France**

En 2008, l'Afssa a rendu un avis sur un projet d'arrêté relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique, et de plantes et préparations de plantes, dans la fabrication de compléments alimentaires (Afssa 2008). Les travaux d'expertise concernant les champignons ont mis en évidence des risques :

- de confusion entre des espèces toxiques et non toxiques, du fait de proximités morphologiques ;
- de contamination par des polluants et xénobiotiques divers ;
- toxicologiques ou pharmacologiques ;
- liés aux procédés de transformation des champignons dont les conséquences sur leur toxicité ne sont pas connues ;
- liés à la contamination par des micro-organismes opportunistes lors de la conservation des spécimens avant et après traitement.

Au regard de ces risques, l'Afssa a considéré que l'approche par liste positive de champignons utilisables dans les compléments alimentaires ou dans une démarche d'enrichissement, ne permettait pas de garantir la sécurité de consommation, les risques liés à cette forme de consommation devant être évalués au cas par cas. A la suite de cet avis, l'arrêté du 24 juin 2024 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi a exclu les champignons de la liste des plantes,

[7] Aucune recommandation pour les enfants n'a été formulée.

pourtant définies par ce même arrêté par « les plantes entières incluant les algues, les champignons et les lichens ».

En Europe

Les sporophores de shiitaké, de reishi et de maïtaké sont des aliments courants au sens du règlement (UE) 2015/2283, dit « Novel food »[8].La poudre de mycélium[9] déshydraté a un statut de nouvel aliment non autorisé, au sens du même règlement. Un extrait mycélien de shiitaké a toutefois été autorisé comme nouvel aliment par la Commission européenne dans les produits de panification, les boissons rafraîchissantes, les plats préparés, les denrées alimentaires à base de yaourt et les compléments alimentaires[10].

En 2011, l'Efsa a rendu un avis défavorable concernant certaines allégations de santé relatives au shiitaké, au maïtaké et au reishi. Après examen des données scientifiques, elle a estimé que ces champignons ne pouvaient pas prétendre aux allégations de santé suivantes :

- « Contribue à maintenir les défenses immunitaires naturelles » (shiitaké et maïtaké[11]) en raison d'une définition insuffisante de l'allégation ;
- « Aide à maîtriser la glycémie » (maïtaké[12]) en raison d'une caractérisation insuffisante de l'aliment ;
- « Stimule le corps en phase d'épuisement » (reishi[13]) en raison d'une définition insuffisante de l'allégation.

La Commission européenne, suivant l'avis de l'Efsa, n'a donc pas autorisé ces allégations de santé.

Les compléments alimentaires sont encadrés par la directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires. Il n'existe aucune liste harmonisée ni pour les plantes ni pour les champignons.

[8] Règlement (UE) 2015/2283 du Parlement européen et du Conseil du 25 novembre 2015 relatif aux nouveaux aliments
[9] Ensemble de filaments plus ou moins ramifiés formant la partie végétative d'un champignon.
[10] Règlement d'exécution (UE) 2017/2470 de la Commission du 20 décembre 2017 établissant la liste de l'Union des nouveaux aliments conformément au règlement (UE) 2015/2283 du Parlement européen et du Conseil relatif aux nouveaux aliments, https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02017R2470-20240925 (consulté le 29 juillet 2026)
[11] Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to various foods/food constituents and **"immune function/immune system"** (ID [...] **3774,** […]) […], **stimulation of immunological responses** (ID […] **2064**, […]) […] pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006, https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2061 (consulté le 29 juillet 2026)
[12] Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to: […] *Grifola frondosa* (ID **2556**) […] pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2244 (consulté le 29 juillet 2026)
[13] Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to various food(s)/food constituent(s) and health relationships that are not sufficiently defined (ID […] **4407**) […] pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006, https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2228 (consulté le 29 juillet 2026)

3.2. Revue systématique portant sur les effets indésirables associés

3.2.1. Méthode de la revue systématique

■ PECO

La structure PECO (*Population Exposure Comparator Outcome*[14]) formalise les questions de la revue systématique. La population considérée dans cette revue est la population générale. L'exposition est définie comme le niveau de consommation des champignons étudiés. Le comparateur correspond à une consommation moindre ou nulle de ces trois champignons. L'indicateur de santé est la survenue d'effets indésirables.

■ Critères d'inclusion et exclusion

Des critères d'inclusion et d'exclusion ont été définis afin de limiter l'analyse de la littérature scientifique aux articles les plus pertinents. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Synthèse des critères d'inclusion et d'exclusion

Thématique	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Population	Humaine et animale (si extrapolable à l'Homme) saines et lignées cellulaires	Population humaine ou animale exclusivement malade
Exposition	Consommation par voie orale de shiitaké ou *Lentinula edodes*, de maïtaké ou *Grifola frondosa* ou de reishi ou *Ganoderma lucidum* ou d'un composant issu de ces champignons	Etudes portant exclusivement sur le niveau de contamination environnementale de ces champignons
Comparateur	Consommation moindre ou nulle de shiitaké, maïtaké ou reishi	/
Indicateur de santé	Effets indésirables	Etudes portant exclusivement sur les bénéfices des champignons
Temporalité	/	/
Type d'études	Cas clinique ; essai clinique ; étude expérimentale chez l'animal ; étude *in vitro* ; étude épidémiologique	Revues et méta-analyses
Type de publication	Journal à comité de lecture En français, en anglais ou en espagnol	Littérature grise, données non-publiées, rapports, résumés, actes de conférence Publication dans une autre langue

[14] Population, Exposition, Comparateur, Indicateur de santé

Sélection des articles

Après formulation des questions de recherche au format PECO, la requête lexicale développée pour la recherche bibliographique a été validée par l'un des rapporteurs.

L'équation de recherche, placée en ANNEXE 2, consiste à croiser des termes relatifs aux champignons shiitaké, reishi et maïtaké et des termes relatifs aux effets indésirables potentiels.

La recherche bibliographique a été réalisée à partir des bases Medline (par le moteur de recherche PubMed) et Scopus, en janvier 2024. La suppression des articles en doublon a été réalisée à l'aide des outils Cadima et Endnote.

Les critères d'inclusion et d'exclusion (Tableau 3) ont été appliqués pour la sélection des articles. En se fondant sur ces critères, un premier lot d'articles a été sélectionné au vu de leur titre et de leur résumé (premier niveau de criblage) puis l'éligibilité de chaque article sélectionné a été évaluée par la lecture du texte intégral (second niveau du criblage). Ces deux niveaux de criblage ont été réalisés indépendamment par deux coordinatrices scientifiques de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition et à l'activité physique, à l'aide de l'outil Cadima.

Enfin, dans un troisième et dernier temps, une étape de recherche manuelle supplémentaire a été effectuée par la coordination et les rapporteurs en vérifiant les références citées dans les articles retenus.

Diagramme de flux (Figure 1)

Un diagramme de flux, présenté sur la

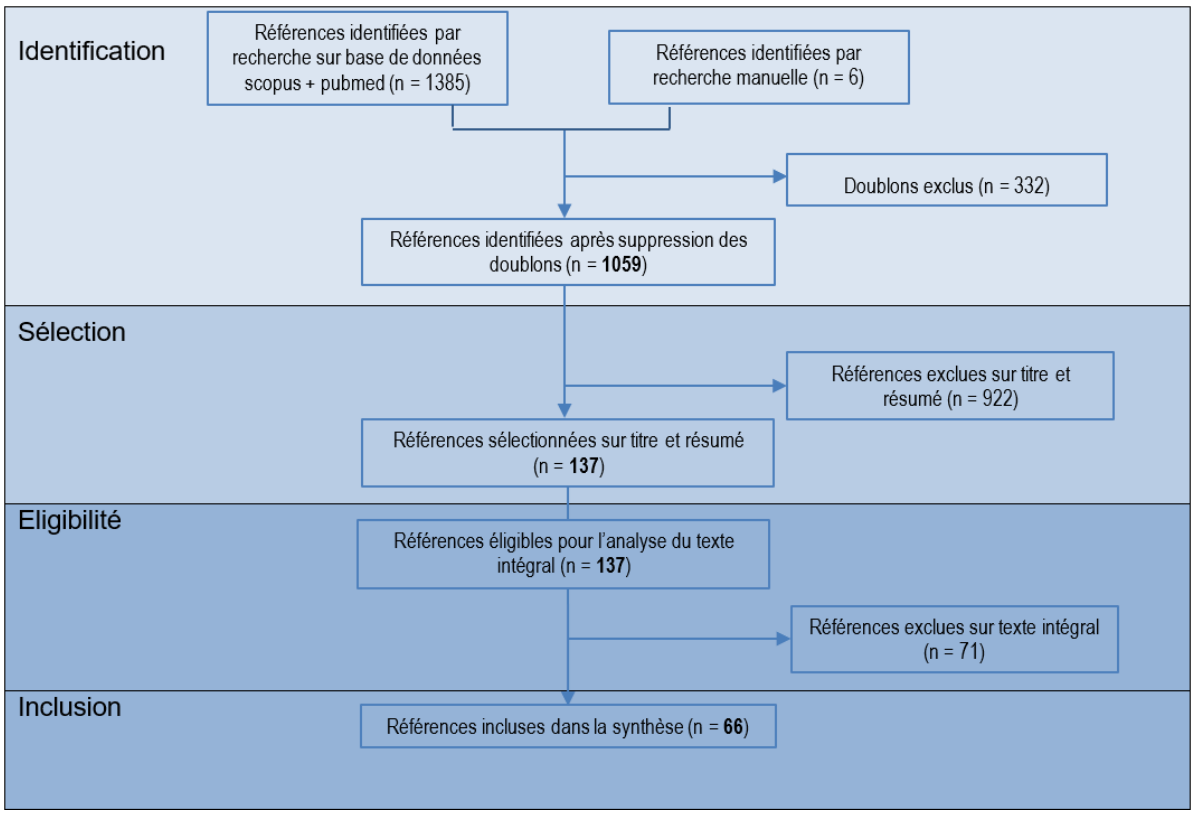

Figure 1, résume pour les deux étapes de sélection, le nombre d'articles inclus et exclus.

Après suppression des doublons provenant des deux bases de données interrogées et de la recherche manuelle, 1059 références ont été triées à partir de leur titre et résumé. Puis l'éligibilité

de 137 références a été évaluée à partir de la lecture du texte intégral permettant l'inclusion de 66 références.

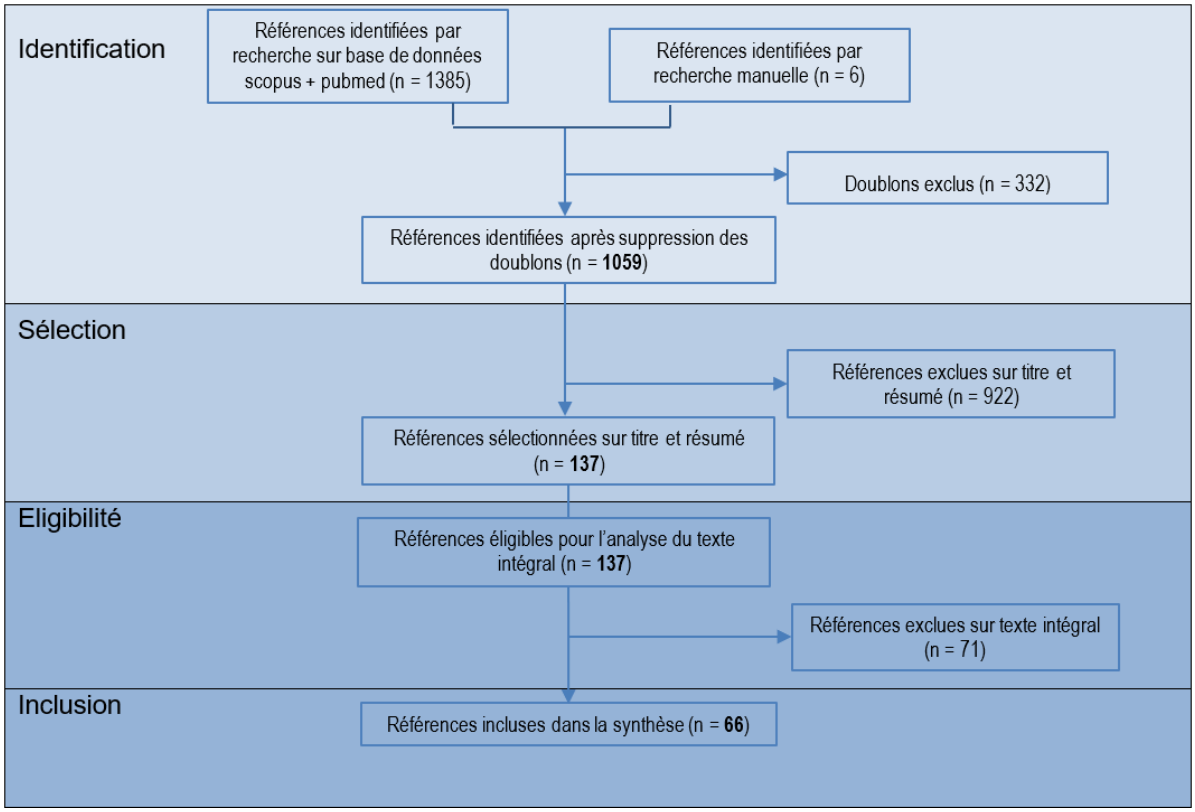

Figure 1 : Diagramme de flux de la recherche bibliographique

Le tableau listant les études exclues à la deuxième étape de sélection ainsi que les raisons de leur exclusion est disponible en ANNEXE 3.

▪ Extraction des données issues des articles inclus et analyse du risque de biais

À l'issue de cette sélection, les données des articles inclus ont été extraites.

Pour les cas cliniques publiés dans la littérature, les données extraites sont les suivantes :

- les caractéristiques de l'étude (auteurs, année de publication, journal, pays de publication) ;
- les caractéristiques de la population (âge, sexe, antécédents médicaux et traitements médicamenteux éventuels) ;
- la caractérisation de la consommation de l'un des trois champignons (le nom du champignon, la nature de l'extrait, la dose, la durée de consommation, le contexte et le lieu) ;
- la description des effets indésirables (délai d'apparition, signes cliniques, examens, diagnostic, évolution, prise de traitement symptomatique).

Pour les études cliniques ou les études expérimentales chez l'animal, les données extraites sont les suivantes :

- les caractéristiques de l'étude (auteurs, année de publication, journal, type et objectif de l'étude) ;
- les caractéristiques de l'échantillon (nombre de sujets, âge moyen, critères d'exclusion et durée d'intervention pour les études cliniques, protocole, modèle animal, conditions de vie, procédure d'administration et durée de l'intervention pour les études expérimentales chez l'animal) ;
- la définition et la mesure de la consommation de l'un des trois champignons (le nom du champignon, la nature de l'extrait, la dose et le comparateur) ;
- la définition et la mesure des paramètres de santé ;
- les analyses statistiques réalisées ;
- les résultats, incluant la description des éventuels effets indésirables survenus ;
- l'analyse des risques de biais ;
- les sources de financement et les conflits d'intérêts éventuellement déclarés.

L'analyse du risque de biais a été conduite pour chaque article à l'aide des outils suivants :

- Risk of Bias in Nonrandomized Studies - of Interventions (ROBINS-I) pour les études d'intervention (Sterne et al. 2016) ;
- ROB 2.0 (Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials) pour les études randomisées contrôlées (Sterne et al. 2019) ;
- ToxRTool pour les études *in vivo* et *in vitro* (Schneider et al. 2009).

Cette analyse permet d'évaluer dans quelle mesure les résultats rapportés dans l'article pourraient avoir été biaisés, c'est-à-dire influencés par des erreurs systématiques.

Les biais des études d'intervention, randomisées contrôlées ou non, peuvent être liés à :

- la méthode de randomisation ou à la prise en compte des facteurs de confusion clés ;
- la sélection des participants : l'analyse consiste à vérifier si tous les participants potentiellement éligibles ont bien été inclus et, pour chaque participant, si le début du suivi coïncide avec le début de l'exposition ;
- la classification de l'intervention : l'analyse consiste à vérifier que les groupes d'intervention sont bien définis et correspondent à l'objet de l'étude ;
- les écarts à l'intervention attendue : l'analyse consiste à vérifier que, durant le suivi, il n'y a pas eu de changement dans l'intervention qui aurait pu avoir des conséquences sur les paramètres de santé mesurés ;
- les données manquantes : l'analyse consiste à vérifier si les données étaient raisonnablement complètes ou les proportions et les raisons expliquant les données manquantes étaient similaires (erreurs non différentielles) entre les groupes ou si l'analyse a pris en compte les données manquantes pour réduire le risque de biais (imputation) ;
- les mesures des paramètres de santé : l'analyse consiste à vérifier si les méthodes d'évaluation des paramètres de santé étaient comparables entre les groupes ;
- la sélection des résultats rapportés : l'analyse consiste à identifier des éléments évoquant une sélection de résultats par les auteurs.

Pour chaque type de biais, le risque a été qualifié selon un des quatre niveaux : « faible », « modéré », « élevé » ou « très élevé », qui correspondent aux niveaux des outils ROBINS-I et ROB 2.0, dont les termes sont « *low* », « *moderate* », « *serious* » ou « *critical* » (Sterne *et al.* 2016 ; 2019).

Quant aux études expérimentales *in vivo* ou *in vitro*, les biais listés dans l'outil ToxRTool peuvent être liés à :

- l'identification de la substance (nom, degré de pureté, source et origine, propriétés physicochimiques) ;
- la caractérisation des animaux ou du système testé (espèce/souche, sexe, âge/poids corporel en début d'étude, conditions de stabulation/culture, alimentation) ;
- la maîtrise de l'exposition (voie d'administration, doses/concentrations d'exposition, fréquence et durée d'exposition, présence de groupes témoins, nombre d'animaux par groupe, vérification analytique des doses/concentrations d'exposition) ;
- la documentation des résultats (description des paramètres mesurés et des méthodes employées, présentation de tous les résultats, méthodes statistiques utilisées) ;
- la cohérence globale ou plausibilité (pertinence du type d'étude au regard de la question posée, cohérence des données quantitatives).

En se fondant sur cette liste, les biais de chaque étude ont été identifiés sans pour autant calculer un score global prévu par l'outil.

L'analyse du risque de biais a été réalisée de manière indépendante par chacune des deux coordinatrices scientifiques puis discutée pour aboutir à un consensus.

Les données extraites ont été présentées lors de réunions de travail avec le groupe de rapporteurs, des précisions ont parfois été apportées et l'analyse de risque de biais a été discutée puis validée.

Chaque fichier d'extraction accompagné des articles a été adressé aux rapporteurs pour permettre la rédaction d'un texte de synthèse.

3.2.2. Effets indésirables liés à la consommation de shiitaké (*Lentinula edodes* (Berk.) Pegler) rapportés dans la littérature

3.2.2.1. Données toxicologiques chez l'animal

Six études ont été retenues dont trois de toxicité par administrations répétées (Nieminen et al. 2009; Yoshioka et al. 2010; Grotto et al. 2016), deux de reprotoxicité (Buyuk et al. 2023; Camargo et al. 2020) et une portant sur l'effet du shiitaké sur le métabolisme de certains minéraux (Grotto *et al*. 2015). L'étude de Buyuk *et al.* comporte, en outre, un test de génotoxicité.

- **Etudes de toxicité par administrations répétées**

Les études de toxicité par administrations répétées et l'étude sur le métabolisme des minéraux sont présentées dans le Tableau 4 (ANNEXE 4).

Le GT Nutrivigilance et le CES Nutrition humaine considèrent que les études de toxicité par administrations répétées sont difficilement comparables du fait de leur hétérogénéité (modèle animal, sexe, substance testée, durée de l'étude, paramètres étudiés…), il n'est donc pas possible de conclure sur la toxicité du shiitaké en se fondant sur ces études.

- **Etudes de reprotoxicité et de génotoxicité**

Deux études de reprotoxicité et de génotoxicité ont été retenues (Tableau 5, ANNEXE 4).

Dans la première étude, les auteurs proposent une NOAEL[15] de 100 mg/kg pc/j en se fondant sur l'absence d'effet reprotoxique chez des rats femelles exposées avant et après accouplement (Camargo et al. 2020). La seconde montre des effets sur les spermatozoïdes de rats Wistar. Le test de micronoyau ne montre pas d'effet génotoxique (Buyuk et al. 2023).

3.2.2.2. Etudes cliniques

Trois études cliniques portant sur le shiitaké ont été retenues et sont décrites dans le Tableau 6 (ANNEXE 4).La première est un essai clinique portant sur l'effet d'une poudre de shiitaké sur l'éosinophilie sanguine et les marqueurs associés chez 10 volontaires sains (Levy et al. 1998). La deuxième est une étude randomisée contrôlée en double-aveugle croisée contre placebo portant sur les effets et la sécurité du lentinane, issu du mycélium de *Lentinula edodes* chez 42 personnes en bonne santé et âgées de plus de 65 ans (Gaullier et al. 2011). La troisième est un essai clinique portant sur la sécurité de la consommation d'un complément alimentaire composé d'un extrait de shiitaké chez 30 sujets sains (Spierings et al. 2007).

Parmi les trois études, deux ne montrent pas de différence dans les bilans biologiques réalisés (Gaullier *et al.* 2011 ; Spierings *et al.* 2007). Par contre, parmi dix volontaires sains (Levy et al. 1998) ayant consommé 4 g de shiitaké en poudre par jour pendant 10 semaines, une hyperéosinophilie sanguine ou une augmentation des marqueurs d'activation des éosinophiles au niveau sérique ou fécale est survenue chez 50 % des sujets (n = 5) et un inconfort digestif chez 20 % des sujets (n = 2). Les signes ont disparu à l'arrêt de l'ingestion. La recherche d'IgE anti-shiitaké était négative.

Au vu de ces études cliniques, le GT Nutrivigilance et le CES Nutrition humaine retiennent la survenue d'hyperéosinophilie et d'inconfort digestif chez certains sujets lors de la consommation de compléments alimentaires contenant du shiitaké.

3.2.2.3. Cas cliniques publiés dans la littérature

La revue systématique a conduit à la sélection de 29 articles rapportant une centaine de cas d'effets indésirables associés à la consommation de shiitaké (Tableau 7, ANNEXE 4).

- **Cas de dermatites flagellées**

Cette atteinte cutanée a été signalée pour la première fois au Japon en 1974, puis décrite en 1977 par Nakamura à partir de 23 cas. Entre 1974 et 1991, cet auteur rapporte 51 cas liés à la consommation de shiitaké (Nakamura 1992). Cette dermatite est dite flagellaire ou flagellée car

[15] *No observed adverse effect level* = dose maximale n'entraînant pas d'effet néfaste observé.

elle ressemble aux traces laissées par une flagellation[16]. En Europe, le premier cas est décrit en 2006 et fait suite à la consommation d'une grande quantité de shiitakés crus par un patient anglais (Mak *et al*. 2006). En France, le premier cas de dermatose au shiitaké est rapporté par des dermatologues du CHU de Nancy en 2010 dans les *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* (Hérault et al. 2010). Les cas pédiatriques publiés sont exceptionnels, Johnson *et al.* rapportent un cas chez un enfant de 5 ans (Johnson *et al*. 2016).

L'analyse des articles retenus révèle que l'atteinte cutanée après ingestion de shiitaké est localisée, sans atteinte des muqueuses, sans dermographisme. Elle survient généralement 24 à 48 heures (délai pouvant aller de 1 heure à 1 semaine) après l'ingestion de shiitaké peu cuit (carpaccio, cuisson au wok, ajout dans une soupe ou sur une pizza) ou cru ou dans un cas, en infusion (Boels et al. 2022). Cette variabilité des délais d'apparition suggère que plusieurs mécanismes sont en jeu. En quelques heures, l'atteinte cutanée se traduit par une éruption composée de micropapules érythémateuses en relief, parfois purpuriques, disséminées sur le tronc, les membres inférieurs, les avant-bras, le décolleté et la nuque et regroupées de façon linéaire[17] sur un fond érythémateux. Cette dermatite est fortement prurigineuse. Il n'y a pas de zones cutanées séquellaires d'hyperpigmentation contrairement à des érythèmes flagellés que l'on peut observer au cours d'un traitement par bléomycine[18].

Les tests allergologiques d'exposition au shiitaké par *patch-tests* (sans effraction de la peau, pose de cupules dans le dos) et *prick-tests* (effraction de la peau, utilisation d'une lancette sur les avant-bras) ne sont pas toujours positifs (Lippert et al. 2003a).

Lorsque le shiitaké est consommé cuit, il n'entraîne pas de réaction cutanée, et ce même chez les personnes qui ont auparavant développé une dermatite après avoir consommé ce champignon insuffisamment cuit.

Des auteurs ont effectué, sur un patient atteint de dermatite flagellée au shiitaké, deux patch-tests avec du shiitaké séché, réhydraté et cuit à deux températures différentes : 100°C et 150 °C pendant 15 minutes (Corazza et al. 2015). Ils se sont révélés respectivement positif et négatif. Ils émettent l'hypothèse de l'implication du lentinane, présent dans le shiitaké, qui agirait par sécrétion de médiateurs de l'inflammation et causerait une vasodilatation et une inflammation cutanée (Balasuriya et Goel 2021; Cantero et al. 2023) et pour lequel un changement de conformation spatiale se produirait entre 130 et 145 °C (Wang, Xu et Zhang 2008).
Certains auteurs évoquent un mécanisme toxique avec une dénomination de « dermatose toxique » (Hérault et al. 2010) ou de « toxicodermie flagellée » ou avec un tableau proche d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophile ou *DRESS*[19]

[16] Les médicaments de chimiothérapie (bléomycine, peplomycine, bendamustine, trastuzumab, docetaxel et doxorubicine), certaines maladies auto-immunes (dermatomyosite, maladie de Still de l'adulte, HIV) ou encore les vaccins contre le COVID 19 (Heck et al. 2022) peuvent également causer ce type de lésions cutanées.
[17] Le groupement linéaire serait dû au phénomène de Koebner avec une apparition des micropapules sur les zones de grattage, peut-être avec une agression mécanique de la peau à un moment critique où le taux sérique de lentinane serait élevé (Lee *et al*. 2021).
[18] Cette molécule cause une dermatite flagellée dès la première heure de traitement jusqu'à 9 jours après l'instauration, avec des atteintes muqueuses (stomatite) et une hyperpigmentation séquellaire. Cette réaction cutanée se produit chez 8 à 35 % des patients (Cantero et al. 2023; García-Río 2012; Girard 2010). Elle serait en lien avec un composé soufré comparable à un élément soufré du shiitaké (Lee *et al*. 2021).
[19] DRESS pour *drug reaction with eosinophila and systemic symptoms*.

syndrome (Le Ru 2011). Des tests allergologiques négatifs chez des patients ayant présenté des dermatite flagellées (Nakamura 1992; Nguyen et al. 2017) et la survenue des effets à partir d'un certain seuil d'exposition sont en faveur de cette hypothèse.
Toutefois, les dernières publications sont davantage en faveur d'une hypersensibilité de type IV, avec positivité des *patch*- et *pricks-tests*[20] après 24 à 72 h, voire 1 semaine chez les personnes présentant des dermatites flagellées tandis que les tests sont négatifs chez les témoins (5 à 20 témoins testés selon les études) (Tarvainen et al. 1991; Corazza et al. 2015; Kopp et al. 2009; Albuscheit et al. 2020). En outre, l'analyse d'une série de cas de patients japonais ayant développé une dermatite flagellée au shiitaké a montré, pour 47 % d'entre eux (n = 44), une réaction de photosensibilité au niveau des zones exposées au soleil (Hanada et Hashimoto 1998).

- **Cas d'allergie alimentaire**
  - Allergie à IgE

Trois cas de réaction allergique immédiate à IgE ont été aussi décrits après ingestion de shiitaké (Ito et al. 2020; Ogino et al. 2022; Romero-Sanchez et al. 2023). Les effets décrits sont une anaphylaxie sévère, une urticaire généralisée, un prurit associé à de la toux et une sensation de bouche et de gorge irritées. Les *prick-tests* étaient positifs pour le shiitaké, qu'il soit cru ou cuit, dans deux des trois cas (Ito et al. 2020; Ogino et al. 2022). Pour le troisième cas, les *prick-tests* sont positifs uniquement pour le shitaké cru (Romero-Sanchez et al. 2023). Les allergènes en cause seraient des protéines de 15 kDa (protéine ribosomale S8 et S15a) et de 24 kDa, thermorésistantes, et à l'origine de possibles réactions croisées avec d'autres champignons (Ogino *et al.* 2022 ; Romero-Sanchez *et al.* 2023).

  - Œsophagite à éosinophiles

Un seul cas d'œsophagite à éosinophiles est rapporté après l'ingestion de shiitaké chez un homme de 37 ans ayant un terrain atopique (rhinoconjonctivite allergique). La survenue d'une dysphagie chronique a motivé la réalisation d'une endoscopie œsophagienne avec biopsies étagées qui montrent un remaniement de la muqueuse et une infiltration à éosinophiles de l'épithélium. Chez ce patient, les *prick-tests* au shiitaké frais étaient positifs, mais négatifs pour les autres champignons. A titre de témoin, les *prick-tests* au shiitaké frais ont été réalisés chez des volontaires sains pour lesquels les résultats étaient négatifs (Goikoetxea *et al.* Sanz 2009).

- **Cas d'intolérance au tréhalose**

En 2021, l'étude de 172 cas d'effets indésirables survenus après la consommation de shiitaké et rapportés aux centres antipoison a mis en évidence qu'il s'agissait d'atteintes digestives dans 55 cas (32 %). Les signes digestifs pourraient dans certains cas être dus au tréhalose, un sucre naturel qui ne peut être dégradé que par la tréhalase, enzyme présente dans l'intestin et dont certaines personnes sont dépourvues. Chez ces dernières, l'accumulation de tréhalose non digéré dans l'intestin conduit à une fermentation responsable de signes digestifs comme la diarrhée (Boels et al. 2022).

[20] Les *prick-tests* (effectués par effraction de la peau avec une lancette) réalisés avec le champignon cru semblent plus sensibles que les *patch-tests* (Lippert et al. 2003b; Albuscheit et al. 2020) probablement en raison d'une meilleure pénétration des antigènes à travers la peau (Kopp et al. 2009).

En conclusion, les causes des manifestions cutanées après ingestion de shiitaké sont encore débattues et celles des manifestations digestives sont connues pour être dues à une hypersensibilité allergique ou non allergique. Certains de ces effets peuvent être atténués par la cuisson.

Aussi, au vu des cas cliniques rapportés dans la littérature, relatifs à la consommation de champignons frais (crus ou cuits), le GT Nutrivigilance et le CES Nutrition humaine ne peuvent écarter le risque de réactions cutanées ou digestives, qui surviendraient à la suite de la consommation de compléments alimentaires contenant du shiitaké.

3.2.3. Effets indésirables liés à la consommation de reishi rapportés dans la littérature

3.2.3.1. Données toxicologiques

Treize études portant sur la toxicité du reishi ont été retenues. Cinq d'entre elles sont des études *in vitro*, six des études *in vivo* chez l'animal et deux rassemblent des explorations *in vitro* et *in vivo*. Les extraits étudiés sont très variés (extraits secs, aqueux ou alcooliques obtenus à partir de spores ou de mycélium, polysaccharides, dont les β-glucanes ou les triterpènes totaux issus de *Ganoderma lucidum)* et insuffisamment caractérisés (identification imprécise, partie utilisée et procédé non communiqués). Ces études sont présentées ci-dessous par type d'études de toxicité. Une seule (Liang et al. 2008) n'y figure pas car sa durée n'est pas précisée.

Toxicité aiguë

Deux études portent sur la toxicité aiguë du reishi (Tableau 8, ANNEXE 5). Elles sont réalisées sur des souris ayant reçu une administration unique par gavage d'extrait de reishi et observées pendant 14 jours (Smina et al. 2011; Jianjun Zhang et al. 2016).

Jusqu'à la dose de 5000 mg/kg pc/j, aucun décès, ni aucun signe clinique ou comportemental n'est relevé.

- **Toxicité subaiguë**

Trois études portent sur la toxicité subaiguë du reishi (Smina *et al.* 2011 ; Meneses *et al.* 2023 ; J. Zhang *et al.* 2016) (Tableau 9, ANNEXE 5). Elles sont réalisées sur des souris et des rats qui reçoivent durant 4 semaines des doses allant respectivement de 100 à 500 mg/kg pc/j, de 300 à 5000 mg/kg de nourriture ou de 2, 4 et 8 g/kg pc/j.

L'étude de toxicité répétée sur quatre semaines, réalisée avec un extrait hydroalcoolique de *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst. (souche CP-145), met en évidence quelques modifications biochimiques mais sans relation dose-réponse (Meneses et al. 2023). Toutefois cette étude présente deux biais importants :

- le champignon testé n'est pas *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst. En effet, en comparant la position phylogénétique de la séquence ITS du champignon étudié avec les séquences ITS de *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst., Ganoderma *sichuanense* J.D. Zhao & X.Q. Zhang et *Ganoderma curtisii* (Berk.) Murrill, ce champignon se situe dans un clade monospécifique correspondant uniquement à *Ganoderma curtisii* ;

- les analyses statistiques ont été réalisées à partir de résultats ne portant que sur 3 animaux par sexe, par dose et par substrat.

Les deux autres études ne mettent pas en évidence d'effets toxiques chez les rongeurs (Smina et al. 2011; Jianjun Zhang et al. 2016).

■ Toxicité subchronique

Trois études de toxicité subchronique ont été retenues (Chen *et al.* 2011; Wihastuti *et al.* 2016 ; 2014) (Tableau 10, ANNEXE 5). Elles sont réalisées chez des rats auxquels sont administrés par gavage des fractions (β-glucane ou complexe polysaccharide-peptide) issues de *Ganoderma Lucidum*. Aucun effet toxique n'a été mis en évidence.

■ Toxicité chronique

Une étude de toxicité chronique a été retenue (Tableau 11, ANNEXE 5) (Xia et al. 2023).

En se fondant sur l'absence de modification clinique, comportementale, biochimique, histopathologique, hématologique et urinaire à la plus forte dose testée, ces auteurs proposent une NOAEL à 4 g/kg pc/j. Toutefois, la désignation taxonomique du champignon étant incorrecte, il n'est pas possible de savoir à quel champignon se rapporte ce résultat.

■ Toxicité *in vitro*

Cinq études de toxicité *in vitro* ont été retenues. Les conditions d'exposition n'ont pas de pertinence physiologique en utilisant des extraits bruts sans prendre en compte la nature des métabolites actifs.

■ Génotoxicité

Cinq études de génotoxicité ont été retenues (Tableau 12, ANNEXE 5). Certaines rapportent des essais *in vitro* : test d'Ames (Chen et al. 2011 ; Jianjun Zhang et al. 2016; Ergun 2017), test d'aberrations chromosomiques (Chen et al. 2011), test du micronoyau (De Mendonça et al. 2023), test des comètes (De Mendonça et al. 2023). D'autres rapportent des essais *in vivo* : test d'aberrations chromosomiques (Jianjun Zhang et al. 2016), micronoyau (Chen et al. 2011; Jianjun Zhang et al. 2016) et test des comètes (Wachtel-Galor et al. 2004).

Parmi les tests *in vitro,* un test d'Ames mené avec un extrait sec aqueux montre un résultat positif avec la souche TA98 avec activation métabolique (Ergun 2017). Un test des comètes effectué sur des lymphocytes humains prélevés sur volontaires sains est également positif à la plus forte dose testée (40 µg/mL) d'un extrait sec de sporophores de *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst. (De Mendonça et al. 2023).

La suspicion de génotoxicité soulevée par les études de Ergun *et al*. et de De Mendonça *et al*. nécessite de disposer d'études *in vivo* visant à confirmer le potentiel génotoxique. Or, même si les résultats négatifs des études *in vivo* de Chen 2011 (micronoyau) et Zhang 2016 (micronoyau et aberrations chromosomiques) ainsi que le test des comètes mené dans le cadre de l'étude clinique de Wachtel-Galor 2004 (voir section 3.2.3.2.) fournissent des éléments *a priori* rassurants, ils restent néanmoins insuffisants considérant que les composés testés sont différents d'une étude à l'autre. D'autres études *in vivo* sont donc nécessaires pour conclure.

Ces données suggèrent des effets génotoxiques du reishi (sans que l'espèce ne soit formellement identifiée) mais le GT Nutrivigilance et le CES Nutrition humaine soulignent la limite de ces résultats qui reposent uniquement sur des études *in vitro* et restent à confirmer avec d'autres études *in vivo*.

- **Reprotoxicité et toxicité pour le développement**

Une étude de reprotoxicité *in vivo* et une étude d'embryotoxicité *in vitro* ont été retenues (Zang et al. 2019; Jianjun Zhang et al. 2016) (Tableau 13, ANNEXE 5). Celles-ci ne mettent pas en évidence de toxicité.

Le GT Nutrivigilance et le CES Nutrition humaine soulignent que les extraits des champignons sont insuffisamment caractérisés dans l'ensemble des études de toxicité pour permettre de conclure sur le risque lié à la consommation de compléments alimentaires contenant du reishi (incluant l'ensemble des formes et variétés désignées par cette nomenclature).

3.2.3.2. Etudes cliniques

Trois études cliniques ont été retenues (Kwok et al. 2005; Wachtel-Galor et al. 2004; Wicks et al. 2007). Il s'agit de trois essais randomisés en double-aveugle contre placebo portant respectivement sur la tolérance, l'innocuité, un effet sur les plaquettes ou sur l'hémostase (Tableau 14, ANNEXE 5). Ces études consistent en l'administration de préparations commerciales à base de reishi à des effectifs de moins de 40 participants sains. Elles ne montrent pas de différence entre les sujets témoins et les sujets exposés pour les paramètres étudiés.

3.2.3.3. Cas cliniques publiés dans la littérature

La revue systématique a conduit à la sélection de six articles rapportant des effets indésirables d'ordre hématologique, gastrique ou hépatique, associés à la consommation de reishi (Acar *et al.* 2015; Choi *et al*. 2013; Guedikian *et al.* 2023; Tay *et al*. 2022; Wanmuang *et al.* 2007; Yuen *et al.* 2004) (Tableau 15, ANNEXE 5).

Le fait que les deux cas d'aplasie rapportés concernent un couple ayant présenté les mêmes effets indésirables dans un même délai est en faveur d'un mécanisme d'intoxication (Choi et al. 2013). L'aplasie médullaire en lien avec *Ganoderma lucidum* est acquise (non génétique), probablement d'origine toxique. Cela est comparable aux aplasies médullaires iatrogènes post-chimiothérapies ou immunothérapies, ou induites par un traitement médicamenteux ou un polluant environnemental.

Quatre cas d'atteintes hépatiques ont été publiés (Guedikian et al. 2023; Tay et al. 2022; Wanmuang et al. 2007; Yuen et al. 2004). Parmi ceux-ci, deux personnes avaient consommé antérieurement pendant au moins un an du reishi préparé de façon traditionnelle (fines lamelles ou poudre de champignons frais ou secs, mises dans de l'eau portée à ébullition et infusées pendant 2 heures) sans présenter de toxicité hépatique, avant de changer leur consommation pour des compléments alimentaires. L'hépatotoxicité du reishi survient dans des cas isolés de manière idiosyncrasique. Les effets hépatiques surviennent dans un délai allant de 2 jours à 1 an.

Même si les auteurs des cas cliniques ne confirment pas précisément l'identité des champignons consommés et suspectés d'être responsables de la survenue des effets indésirables, le GT Nutrivigilance et le CES Nutrition humaine soulignent le risque d'effets indésirables hématologiques et hépatiques en lien avec la consommation de reishi (sans que l'espèce ne soit formellement identifiée).

3.2.4. Effets indésirables liés à la consommation de maïtaké

3.2.4.1. Données toxicologiques

Une seule étude a été retenue (Phan et al. 2013). Les auteurs ont travaillé avec des extraits aqueux de *Grifola frondosa* et deux lignées cellulaires : des cellules provenant de neuroblastome de souris (N2a) et des fibroblastes embryonnaires de souris (BALB/3T3). Les conditions d'exposition n'ont pas de pertinence physiologique car ils ont utilisé des extraits bruts sans caractérisation des métabolites actifs.

3.2.4.2. Etudes cliniques

Aucune étude clinique avec un extrait de *Grifola frondosa* (Dicks.) Gray ne correspond aux critères d'inclusion de la revue systématique.

3.2.4.3. Cas cliniques publiés dans la littérature

La revue systématique a conduit à la sélection d'un seul article rapportant un cas associé à la consommation de maïtaké (Ogino et al. 2022), désigné par les auteurs par sa forme abrégée *Grifola frondosa*. Il s'agit d'un cas d'allergie immédiate à IgE (démangeaisons, toux, bouche et gorge irritées) survenue chez un homme de 21 ans ayant de l'asthme et une dermatite atopique depuis l'âge de 10-12 ans. Ces effets sont survenus après la consommation de plusieurs champignons (*Grifola frondosa* mais aussi *Lentinula edodes*, *Hypsizygus marmoreus*, *Pleurotus eryngii*). Des épisodes similaires et récurrents surviennent chez ce consommateur de champignons depuis 7 ans. Le *prick-to-prick test* était positif entre autres pour *Grifola frondosa* (taille de papule 12×7 mm avec le champignon cru). En revanche, le test immuno-empreinte n'a pas permis d'identifier des allergènes pour *Grifola frondosa*, contrairement aux champignons *Lentinula edodes* et *Pleurotus eryngii*.

Au vu de ce seul cas clinique peu concluant, le GT Nutrivigilance et le CES Nutrition humaine ne peuvent pas conclure sur le risque lié à la consommation de compléments alimentaires contenant du maïtaké.

3.3. Données de vigilances

3.3.1. Vigilances françaises

- **Nutrivigilance**

Depuis la mise en place du dispositif de Nutrivigilance, en 2009, jusqu'au 1er octobre 2024, 38 signalements impliquant un produit contenant l'un des trois champignons ont été transmis.

L'imputabilité a pu être établie et jugée au moins possible par le groupe de travail Nutrivigilance pour 19 cas présentés dans le Tableau 16 par ordre décroissant d'imputabilité.

Parmi les onze cas d'effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du shiitaké seul ou en association avec du reishi, du maïtaké ou d'autres ingrédients, l'imputabilité a été jugée vraisemblable (n = 6) ou possible (n = 5). Les effets sont cutanés (n = 6), hépatiques (n = 3) et divers (n = 2). Parmi les cas d'atteintes cutanées (prurigineuses ou non), un cas de lésions flagellées caractéristiques du shiitaké et un cas de prurit ont notamment été rapportés après la consommation d'un complément alimentaire ne contenant que du shiitaké. Dans les trois cas rapportant des effets hépatiques, des cofacteurs d'exposition potentiellement hépatotoxiques étaient également présents (reishi et levure rouge de riz (Anses 2014)).

Parmi les dix cas d'effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du reishi seul ou en association avec du shiitaké, du maïtaké ou d'autres ingrédients, l'imputabilité a été jugée vraisemblable (n = 3) ou possible (n = 7). Les effets sont cutanés (n = 4), hépatiques (n = 4) et divers (n = 2). Parmi les cas d'atteintes hépatiques, une prise concomitante de médicaments (tacrolimus et paracétamol), connus pour leur toxicité hépatique, est présente dans deux cas. Parmi les cas d'atteintes cutanées (prurigineuses ou non) le reishi est consommé concomitamment avec du shiitaké.

Parmi les six cas d'effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du maïtaké seul ou en association avec du shiitaké, du reishi ou d'autres ingrédients, l'imputabilité a été jugée vraisemblable (n = 2) ou possible (n = 4). Cinq de ces six cas présentent des co-expositions :

- un cas de néphrotoxicité avec une coexposition à la plante *Uncaria tomentosa* (griffe de chat), connue pour sa néphrotoxicité (Hilepo et al. 1997) ;
- un cas d'éruption cutanée avec une coexposition à du shiitaké, connu pour sa toxicité cutanée ;
- deux cas d'atteintes hépatiques en association avec du reishi ou d'autres ingrédients potentiellement hépatotoxiques (berbérine (Anses 2019), cannelle (Anses 2021a) ;
- un cas de douleurs musculaires, hématomes, vertiges, fatigue, douleur oropharyngée et sécheresse buccale en association avec du reishi et de nombreux ingrédients dont le profil toxicologique n'est pas suffisamment caractérisé pour exclure leur responsabilité dans la survenue des effets indésirables rapportés.

Le seul cas impliquant le maïtaké comme seul ingrédient possède une imputabilité jugée vraisemblable et concerne la survenue d'un cas de diarrhée avec hyperéosinophilie.

Tableau 4 : Cas de Nutrivigilance d'imputabilité au moins possible impliquant un complément alimentaire contenant l'un des trois champignons

Référence Nutrivigilance	Produits (en gras ceux qui contiennent les champignons)	Composition des produits contenant un des trois champignons, identifiés en gras	Consommateur (sexe, âge, antécédents, traitements)	Résumé des effets	Délais apparition et régression	Sévérité	Imputabilité Produit
2019-214	**Slim Metabol**	**Shiitaké** (1 mg de sporophore), Caigua, Chrome, Opuntia, Rhodiole, feuilles d'olivier, *Coleus forskohlii*, Cassis, Kolatier, Levure de riz rouge, Zinc, Eleuthérocoque, Orthosiphon, *Cassia mimosoides* L., Magnésium, Maqui, *Crataegus oxyacantha*, Guggul, *Garcinia cambogia*, feuilles de cassis, poudre de feuilles de moringa, Collagène marin, Dextrine, Magnésium, Café vert, Hibiscus, Rhubarbe	Femme, 71 ans	Hépatite fulminante mortelle	4 mois	4	I3 - vraisemblable
2019-274	L-arginin, **Volume500**	**Reishi**, Gingembre, Asperge, Céleri, Ginseng, Huile de carthame, Cannellier de Chine, Palmier de Floride, Kiwi, Zinc, Apigénine, Tribulus, Fucus	Homme, 27 ans Sous bisoprolol, métoprolol, nicardipine et paracétamol	AVC hémorragique	6 heures, amélioration sous 10 jours	3MPV*	I3 - vraisemblable
2024-297	**Maïtake Liseron**	**Maïtaké**	Femme, 69 ans, en rémission d'une polyarthrite rhumatoïde depuis 2017	Diarrhée, hyperéosinophilie	3 semaines	3	I3 - Vraisemblable
2024-149	**Nutra digest**	**Maïtaké**, Giroflier, Magnésium, Berbérine, N-acétylglucosamine, Absinthe, Pamplemousse, Raisin, Guimauve, Myrtille de Marais, Cerise, Canneberge, Zinc, Poivre noir, Fraise, Réglisse, L-Glutamine, Sureau noir, Framboise, Cannelle	Homme, 61 ans	Cytolyse hépatique	40 jours	2	I3 - vraisemblable
2017-312	**Shii-ta-ker**	**Shiitaké** (3 mg de lentinane/gélule)	Femme, 29 ans	Prurit	4 jours	1	I3 - vraisemblable
2020-043	**Immuno 4**	**Shiitaké** (181,6 mg de champignon en poudre/gélule), Noyer, Huile de cumin noir d'Egypte, Pommier sauvage, Prêle, Vinaigre de cidre, Petite centaurée, *Anas Barbariae*, Olivier, Etoile de Bethléem	Femme, 19 ans Infection à *Dientamoeba fragilis* traitée par métronidazole	Purpura vasculaire des membres inférieurs	7 jours	1	I3 - vraisemblable
2022-444	ProDeacid, Proslimer, **Proselect**, Jour et nuit, Chlorofil, RegenOil Liquid gold	**Shiitaké, Reishi,** Ail sauvage, Tomate, Raisin, Concombre, Pamplemousse, Abricotier, Papayer, Griffe de chat, Fraise, Oignon, Silice, Gravioli, Inuline de chicorée, Fruits de merisier, Oranger, Pomme, Olivier, Carotte, Brocoli, Asperge, Ananas, antioxydants dérivés d'un mélange d'extrait de fruits sec et d'extrait de légumes sec, Cassis, Noyau d'abricot, Myrtille	Femme, 30 ans	Démangeaisons, rougeurs, eczéma, diarrhée, douleur intestinale	2 semaines	1	I3 - vraisemblable
2023-390	**Complexe Lâcher Prise**, Détox foie	**Shiitaké, Reishi**, *Schisandra chinensis*, Amidon de riz, Eleuthérocoque, Hydne hérisson, Pavot de Californie	Femme, 35 ans	Eruption cutanée	3 jours	1	I3 - vraisemblable

Référence Nutrivigilance	Produits (en gras ceux qui contiennent les champignons)	Composition des produits contenant un des trois champignons, identifiés en gras	Consommateur (sexe, âge, antécédents, traitements)	Résumé des effets	Délais apparition et régression	Sévérité	Imputabilité Produit
2023-539	**IMUDéfenses**	**Shiitaké**, Acérola, Romarin, Thym commun, Echinacée pourpre	Femme, 23 ans	Plaques croûteuses et suintantes sur le visage	9 jours	1	I3 - vraisemblable
2013-161	**Reishi Bio 100g**	**Reishi**	Homme, 59 ans, greffé hépatique à la suite d'une hépatite C compliquée par une cirrhose alcoolique. Devant l'apparition d'une insuffisance rénale, arrêt progressif du tacrolimus	Hépatite et rejet de greffe du foie	1 mois	4	I2 - possible[21]
2017-043	**Maïtaké**, Cat's claw	**Maïtaké**	Homme, 69 ans	Insuffisance rénale	15 jours	3	I2 - possible
2017-276	**Reishi Plus**	**Reishi,** Vitamine C	Femme, 36 ans Hépatite auto-immune de type I quatre ans avant	Cytolyse hépatique	2 mois Amélioration sous corticoïdes	3	I2 - possible
2018-404	Laetiporus CGAT, **Shiitaké Hericium LO**, Phellinus	**Shiitaké (**500 mg de champignon en poudre/gélule), Tremble, huile essentielle de Laurier, Hydne hérisson, huile essentielle d'origan	Femme, 49 ans	Cytolyse hépatique	1 an	3	I2 - possible
2021-041	**Reishi-Shitake**	**Shiitaké**, **Reishi,** Levure au sélénium	Femme, 46 ans paracétamol, Augmentin, azithromycine, COVID-19	Cytolyse hépatique, lésions cutanées flagellées	10 jours, amélioration sous 5 jours	2	I2 - possible
2021-278	**Shiitake bio**	**Shiitaké, Reishi, Maïtaké**	Femme, 76 ans lercanidipine et losartan	Eruption cutanée prurigineuse	2 jours J7 : antihistaminique, amélioration, J14 : arrêt traitement : récidive	2	I2 - possible
2023-293	**Mycoforce Shiitaké**, Mycoforce Chaga	**Shiitaké**	Femme, 15 ans	Éruption cutanée érythémateuse	3 semaines	2	I2 - possible

[21] Selon la méthode actuelle d'imputabilité de la Nutrivigilance (avis 2018-SA-0026), l'évolution serait jugée « suggestive » du fait de l'irréversibilité des effets, conduisant ainsi à une imputabilité vraisemblable (I3).

Référence Nutrivigilance	Produits (en gras ceux qui contiennent les champignons)	Composition des produits contenant un des trois champignons, identifiés en gras	Consommateur (sexe, âge, antécédents, traitements)	Résumé des effets	Délais apparition et régression	Sévérité	Imputabilité Produit
				papuleuse et prurigineuse			
2020-048	**SomGreen**	**Reishi**, racine de valériane, *Ascophyllum nodosum*, Thalle de laitue de mer, HE de mandarine, Talc, *Eschscholtzia californica*, huile essentielle de lavande, Mélisse,	Homme, 36 ans Migraineux, abacavir, lamivudine, névirapine	Céphalées en casque et diplopie	Quelques jours, amélioration à J3	1	I2 - possible
2024-039	**Arkogélules BIO Shiitake Maitake Reishi**	**Reishi**, **Shiitaké, Maïtaké**, Sarrasin, Pomme	Femme, 48 ans, maladie auto-immune	Douleurs musculaires, hématomes, vertiges, fatigue, douleur oropharyngée et sécheresse buccale	Dans la journée	1	I2 - possible
2024-041	**Mico-Onco 2.0**	**Maïtaké, Reishi**, Chaga, *Cordyceps sinensis*, Champignon du soleil, Sélénométhionine, Polypore en ombelle, Glycine, *Lactobacillus plantarum*, Chlorhydrate de thiamine, *Lactobacillus brevi*, jus de baie d'acérola, Sodium, Vanille, Xylitol, Maltodextrine, Phosphatidylsérine, Fructo-oligosaccharides, Agave, Hydne hérisson, Vitamines A, B2, B3, B5, B6, B8, B9 B12, D3 et C	Homme, 59 ans	Hépatite mixte aiguë	3 semaines	1	I2 - possible

NB : les lignes surlignées en vert concernent les signalements impliquant un seul ingrédient et sans consommation concomitante.

*MPV = menace du pronostic vital

■ Toxicovigilance

Onze cas d'effets indésirables impliquant des compléments alimentaires contenant un des trois champignons ont été enregistrés dans le système d'information des centres antipoison du 1er janvier 2010 au 15 novembre 2022 (date de la requête). Les cas analysables sont présentés dans le Tableau 5. Les effets rapportés sont majoritairement d'ordre dermato-allergique, hépatique et digestif.

Tableau 5 : Cas analysables reçus par le dispositif de toxicovigilance impliquant un complément alimentaire contenant du shiitaké, du reishi ou du maïtaké

Année de signalement	Consommateur (sexe, âge, antécédents)	Nom du complément alimentaire	Effets (délai d'apparition)
2010	Homme, 45 ans, sans antécédent à l'exception d'une gastro-entérite diagnostiquée par un médecin	Gelée royale SuperDiet et **Vitalité 4G FortéPharma** (gelée royale lyophilisée, extrait de ginseng, extrait sec d'acérola, miel, extrait aqueux de *Lentinula edodes*, extrait sec de margines d'olivier)	Diarrhée (1 jour)
2011	Fille, 4 ans Aucun antécédent	**Synphonat microlisats detoxication** (Algue rouge, artichaut, champignon noir, chicorée, levure enrichie au chrome, maïtaké, radis noir, romarin, sélénium, vitamine B1, Vitamine B6, Zinc (surdosage : 60 comprimés)	Diarrhée (12 heures)
2014	Femme, 33 ans Antécédents de crises d'angoisse	**Herbalife cell activiation** (notamment 7,5 % de *Chlorella vulgaris,* 5,6 % de *Lentinus edodes,* 0,9 % *Capsicum frutescens,* lactoferrine de lait, vitamines et minéraux) associé à un produit de régime	Coloration anormale des selles, tremblements des extrémités, palpitations, hypotension et déshydratation (quelques heures)
2015	Femme, 56 ans Cancer du sein	**OrganoGold Organic *Ganoderma lucidum*** (poudre des parties aériennes de *Ganoderma lucidum* biologique)	Cytolyse hépatique (3 N), cholestase (6 N), pancytopénie (2 mois)
2019	Femme, 58 ans Aucun antécédent	**Endomune NHCO** (échinacée, isolat de protéines de lactosérum, vitamines et minéraux, acides aminés, inuline de chicorée, origan, curcuma, propolis, éleuthérocoque, extrait de fruits de shiitaké, spiruline, thé vert, raisin, fruits d'acaï, baies de goji, baies de sureau, ginseng, fruits du poivrier)	Douleur épigastrique et en hypochondre droit (1 semaine)
2019	Femme, 35 ans Antécédents d'anévrisme cérébral et de cancer du sein	**Diet Horizon Shiitaké** (Extrait sec de shiitaké Bio 470mg dont 30% de polysaccharides et 10% de β-glucanes)	Erythème, œdème et prurit du visage, du cou et du haut du dos (2 jours)
2021	Femme, 35 ans Aucun antécédent	**Biochampi Shiitaké** (poudre de shiitaké)	Diarrhée, douleur abdominale, nausée (1 mois après le début de prise et 15 minutes après une dose plus élevée que d'habitude)

N = normal

■ Pharmacovigilance

Tous les cas déclarés en pharmacovigilance ont été réorientés vers la nutrivigilance par les Centres régionaux de pharmacovigilance.

3.3.2. Vigilances étrangères

■ Vigilances européennes

Parmi les 37 pays sollicités, les pays suivants n'ont déclaré aucun cas d'effets indésirables en lien avec la consommation de compléments alimentaires contenant l'un des trois champignons : Autriche, Bulgarie, Croatie, Espagne (bien que plusieurs produits contenant ces champignons soient disponibles sur le marché et que shiitaké et maïtaké figurent sur leur liste nationale des champignons autorisés à la consommation[22]), Grèce, Hongrie, Irlande, Lituanie, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovaquie, Pays-Bas (bien que plusieurs cas d'empoisonnement avec des champignons aient été notifiés auprès des centres antipoison, sans précision sur le champignon impliqué) et Suisse.

En Tchéquie, un cas non documenté en lien avec la consommation de reishi a été déclaré en 2015.

En Suède, trois cas ont été rapportés au dispositif de surveillance des compléments alimentaires :

- le premier est un cas d'hémorragie (saignement dans la gorge et le nez) associé à la consommation d'un café soluble contenant du *Ganoderma lucidum* (Organo kaffe) chez un homme prenant un traitement avec de la warfarine ;
- le deuxième est un cas d'hyponatrémie avec symptômes digestifs survenus à la suite d'une consommation d'un complément alimentaire (Optimum greens) contenant, entre autres[23], un complexe des trois champignons, survenu chez une femme ayant eu par le passé un accident ischémique transitoire et une dissection aortique et prenant plusieurs traitements[24] ;
- le troisième est un cas de thrombophlébite avec élévation des teneurs sanguines des transaminases après la prise d'un complément alimentaire (Quercetin plus) contenant, entre autres[25], du reishi chez un homme de 70 ans ayant un cancer de la prostate.

L'agence suédoise de l'alimentation n'a pas conduit d'analyse d'imputabilité de ces cas rapportés spontanément.

[22] https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2009-1110 (consulté le 15 octobre 2024)
[23] luzerne, orge, blé, poudre d'*A. vera*, poudre de brocoli, de persil, d'acérola, de sirop d'érable, de pomme, de myrtille, de gingembre, bioflavonoïdes, quercétine, spiruline, chlorella, D. salina, dulse de la Nouvelle-Ecosse, extrait de thé vert, de pépins de raisins, de pépins de pamplemousse, d'écorce de genévrier, de vin rouge, de racine de réglisse, pectine de pomme, enzyme végétale, enzyme de papaye, papaye verte, bromélaine, lécithine, L. acidophilus, L. bifidus, complexe de miel, pollen, propolis, gelée royale, complexe de champignons (reishi, shiitaké, maïtaké)
[24] Calcichew-D3, Natriumcloris APL, Plavix, Seloken ZOC, Cozaar Comp, Simvastatin Actavis, Levaxin, Alenat weekly, Imovane, Symbicort turbuhaler
[25] acide ellagique (grenade), Panax Ginseng, Gingembre, Saw Palmetto, extrait de curcuminoïdes, reishi, Prunier d'Afrique, nattokinase

3.4. Interactions médicamenteuses

3.4.1. Interactions pharmacocinétiques

- **Shiitaké**

Une étude conduite chez la souris a montré que le lentinane inhibait l'expression de la famille des cytochromes à monooxygénases P450, en particulier le CYP1A dans le foie (Okamoto et al. 2004). Des études *in vivo* chez le rat ont montré que le lentinane augmentait l'activité des CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, et CYP2C19, pouvant ainsi réduire l'efficacité des médicaments métabolisés par ces CYP (Lin et al. 2019).
Une étude a exploré, chez dix hommes volontaires sains, l'interaction entre la gabapentine et le shiitaké. Un apport de 750 g de shiitaké frais, la veille de l'administration de la gabapentine, est associé à une augmentation faible mais significative de la clairance rénale de la gabapentine. En revanche, l'aire sous la courbe de la concentration de la gabapentine n'a pas été modifiée. Les auteurs en ont conclu qu'une interaction pouvait avoir lieu mais restait sans conséquence clinique (Toh et al. 2014).

- **Reishi**

Une étude a montré qu'une fraction polysaccharidique et peptidique de *Ganoderma lucidum* (sans précision) inhibait de manière dose-dépendante les activités des CYPE1, CYP1A2 et CYP3A dans des microsomes hépatiques de rats (X. Wang et al. 2007).

Une étude, conduite sur des microsomes hépatiques humains, a montré que l'acide ganodérique A était un inhibiteur non compétitif de CYP3A4, et un inhibiteur compétitif des CYP2D6 et 2E1 (Su et al. 2020).

Des microsomes hépatiques humains ont été incubés avec un extrait de *Ganoderma lucidum* (sans davantage de précision) et des agents antinéoplasiques (géfitinib, lapatinib, sorafenib) et de la testostérone (substrats majoritaires du CYP3A4). Les résultats confirment le potentiel inhibiteur de l'extrait sur le CYP3A4 (Rodseeda et al. 2022).

Enfin, des chercheurs ont montré des effets inhibiteurs étendus de *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst. sur différents cytochromes (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) (Li et al. 2024). Ils ont étudié l'effet *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains d'un extrait éthanolique de sporophores de *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst. Ils ont poursuivi leurs travaux par une étude *in vivo* chez des rats Sprague-Dawley mâles. En étudiant les interactions entre des substrats des CYP 1A2, 2B6, 2C9 et 3A4 et les principaux triterpénoïdes du reishi que sont les TOTLs (triterpènes oxygénés de type lanostane), ils ont conclu que les interactions observées pourraient être liées à ces constituants.

Du fait de cette activité inhibitrice, certains auteurs déconseillent la consommation de reishi aux personnes traitées par des médicaments métabolisés par les cytochrome P450 (Sum et Ziegler 2016).

Le GT Nutrivigilance et le CES Nutrition humaine soulignent l'existence de données suggérant une interaction possible entre des extraits de reishi ou de shiitaké et certains traitements médicamenteux, par inhibition ou induction de certains cytochromes.

Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences cliniques de ces interactions.

3.4.2. Interactions pharmacodynamiques

- **Maïtaké**

En se fondant sur un cas d'augmentation de l'INR[26] survenu dans le contexte d'une association de prises d'un extrait de maïtaké et de la warfarine (Hanselin et al. 2010), une revue suggère que la consommation concomitante de maïtaké augmenterait modérément les effets anticoagulants de la warfarine (Tan et Lee 2021).
Cette analyse rejoint celle d'une équipe de chercheurs ayant conduit une revue sur l'augmentation des effets anticoagulants de la warfarine. Ils ont recensé 41 cas d'effets indésirables impliquant 26 types de compléments alimentaires. Parmi ceux-ci, six, dont *Grifola frondosa,* ont été identifiés comme pouvant augmenter modérément l'effet anticoagulant de la warfarine. Le degré de confiance a été jugé possible par les auteurs (Bing et al. 2022).

- **Reishi**

En se fondant sur un cas de diminution de l'INR survenu dans le contexte d'une association entre un extrait de *Ganoderma lucidum* (reishi) et de la warfarine, une revue suggère que la consommation concomitante de reishi diminuerait faiblement les effets anticoagulants de la warfarine (Tan et Lee 2021).
Par ailleurs, une étude portant sur 15 volontaires sains et sur 33 patients porteurs d'athérosclérose a montré qu'une dose supérieure à 3000 mg/jour de *Ganoderma lucidum* pouvait inhiber l'agrégation plaquettaire (Jun et Ke-yan 1990).

Une étude, menée chez des rats Wistar mâles rendus hyperglycémiques et ayant reçu du mycélium ou des sporophores de reishi, a montré un effet hypoglycémiant et hypolipémiant avec les extraits de reishi, seuls ou concomitamment à une administration de glibenclamide (Majagi et Patil 2009).

Différents composants bioactifs tels que les polysaccharides, les protéines et les triterpénoïdes présents dans le reishi pouvant contribuer aux effets immunomodulateurs, des auteurs recommandent aux patients ayant subi une greffe d'organe et prenant des médicaments immunosuppresseurs, ou souffrant de maladies auto-immunes, de discuter avec leur médecin de la consommation de produits contenant du reishi ou de les éviter complètement. De même, ils considèrent que les patients sous anticoagulants ou agents chimiothérapeutiques devraient éviter le reishi (Sum et Ziegler 2016).

Le GT Nutrivigilance et le CES Nutrition humaine ne peuvent écarter le risque d'interactions médicamenteuses entre le maïtaké et les traitements anticoagulants et entre reishi et les traitements anticoagulants, hypoglycémiants, hypolipémiants, anticancéreux et immunosuppresseurs. Toutefois, des études confirmatoires doivent être menées.

[26] *International Normalized Ratio :* un des indicateurs de la coagulation sanguine.

3.5. Conclusions et recommandations du GT Nutrivigilance et du CES Nutrition humaine

Les champignons shiitaké, reishi et maïtaké sont de plus en plus consommés sous forme de compléments alimentaires.

Trente-huit cas d'effets indésirables survenus après la consommation de compléments alimentaires contenant au moins l'un de ces trois champignons ont été transmis au dispositif de Nutrivigilance entre 2009 et 2024. D'autres signalements ont été reçus par la toxicovigilance et les systèmes de vigilance d'Etats membres de l'Union européenne. Dans le cadre de cette saisine, une revue systématique portant sur les effets indésirables liés à ces trois champignons a été menée. Soixante-six publications de cas et d'études cliniques, d'études toxicologiques chez l'animal et d'études *in vitro* ont été retenues.

L'analyse de la taxonomie de ces trois champignons a mis en évidence les risques de confusion entre différentes espèces désignées par les noms courants reishi (au moins six espèces distinctes) et maïtaké (trois espèces distinctes). Ainsi, l'emploi de noms vernaculaires (reishi ou lingzhi et maïtaké), ou de dénominations scientifiques tronquées dans les étiquetages de produits ou dans les études toxicologiques, ne permet pas d'attribuer, à des espèces spécifiques, les risques associés à la consommation de ces champignons. Pour le shiitaké, en revanche, il n'existe pas de risque de confusion, quelle que soit la désignation employée. Ainsi, les effets associés au shiitaké rapportés dans la littérature et dans les dispositifs de vigilance impliquent bien la consommation de *Lentinula edodes* (Berk.) Pegler.

Concernant les données de toxicité :

- pour le shiitaké, il est difficile de conclure en raison d'une caractérisation imprécise des extraits et de la variabilité des conditions expérimentales ;
- pour le reishi, les études de génotoxicité disponibles sont insuffisantes pour conclure et nécessitent d'être complétées par des études *in vivo* menées avec des extraits chimiquement caractérisés ;
- pour le maïtaké, le GT Nutrivigilance et le CES Nutrition humaine soulignent le manque de données toxicologiques.

En ce qui concerne les cas cliniques publiés dans la littérature et issus de la Nutrivigilance :

- pour le shiitaké cru ou insuffisamment cuit, une centaine de cas de dermatites flagellées sont rapportés. Leurs mécanismes restent controversés. Une dermatite flagellée a également été rapportée au dispositif de Nutrivigilance en lien avec la consommation de shiitaké sous forme d'un complément alimentaire. D'autres cas d'effets indésirables de type réactions anaphylactiques, dermato-allergies, œsophagites à éosinophiles et intolérances digestives aux sucres, dont le tréhalose, ont été rapportés dans la littérature en lien avec la consommation de shiitaké ;
- pour le reishi, les cas décrits dans la littérature et en Nutrivigilance en lien avec la consommation de préparations de ce champignon sont majoritairement hépatiques mais des cas préoccupants de pancytopénie ont également été publiés ;
- pour le maïtaké, deux cas (allergie alimentaire avec manifestations oto-rhino-laryngées et hyperéosinophilie avec manifestations digestives) sont survenus consécutivement à la consommation de ce champignon respectivement sous forme d'aliment courant et de complément alimentaire.

Au vu de l'ensemble de ces données, le GT Nutrivigilance et le CES Nutrition humaine soulignent le risque de survenue de certains effets indésirables :

- cutanés et digestifs liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du shiitaké ;
- hématologiques et hépatiques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du reishi.

Le GT Nutrivigilance et le CES Nutrition humaine ne peuvent écarter le risque d'interactions médicamenteuses entre le maïtaké et les traitements anticoagulants et entre le reishi et les traitements anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, hypoglycémiants, hypolipémiants, immunosuppresseurs et anticancéreux.

En l'absence de données, les compléments alimentaires contenant du shiitaké, du reishi et du maïtaké sont déconseillés aux femmes enceintes ou allaitantes, aux enfants et aux adolescents.

A des fins d'information et d'évaluation des risques, le GT Nutrivigilance et le CES Nutrition humaine recommandent aux industriels et aux équipes de recherche de réaliser un séquençage génétique pour identifier formellement les champignons, d'employer une dénomination conforme au Code international de nomenclature pour les algues, les champignons et les plantes, et de bien caractériser leurs extraits (partie de champignon, technique d'extraction, titrage en constituants majoritaires, équivalence en matière sèche). Il conviendrait également de décrire les traitements appliqués aux champignons frais et aux extraits, y compris les traitements thermiques.

Le GT Nutrivigilance et le CES Nutrition humaine rappellent que les listes de champignons, les usages et doses autorisées dans les compléments alimentaires, ainsi que les restrictions et avertissements encadrant leur utilisation, ne sont pas harmonisés au niveau de l'Union européenne. Dans l'attente d'une harmonisation, le GT Nutrivigilance et le CES Nutrition humaine considèrent qu'un encadrement réglementaire au niveau français est nécessaire.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) adopte les conclusions du groupe de travail (GT) Nutrivigilance et du comité d'experts spécialisé (CES) Nutrition humaine.

L'Anses souligne en particulier les risques de confusion liés à l'emploi de noms vernaculaires (tels que reishi ou lingzhi, maïtaké) ou de dénominations scientifiques tronquées (*Ganoderma lucidum*) sur les étiquetages de produits ou dans les études. En conséquence, il n'est pas possible d'attribuer, à des espèces spécifiques, les risques associés à la consommation de ces deux champignons. Pour le shiitaké, en revanche, l'absence de risque de confusion, quelle que soit la désignation employée, permet d'attribuer à une espèce unique, *Lentinula edodes* (Berk.) Pegler, les effets associés au shiitaké rapportés dans la littérature et aux dispositifs de vigilance.

Aussi, à des fins d'information et d'évaluation des risques, l'Anses recommande aux industriels et aux équipes de recherche de réaliser un séquençage pour identifier formellement les champignons, d'employer une dénomination conforme au Code international de

nomenclature pour les algues, les champignons et les plantes, et de bien caractériser leurs extraits (partie de champignon, traitements appliqués aux champignons, y compris les traitements thermiques, technique d'extraction, titrage en constituants majoritaires, équivalence en matière sèche).

L'Agence rappelle qu'à ce jour, il n'existe pas en France, ni dans d'autres pays de l'Union européenne, de réglementation encadrant spécifiquement l'emploi des champignons dans les compléments alimentaires. La France dispose en revanche de textes réglementaires encadrant l'emploi de plantes ou de préparations de plantes dans ces produits. L'Anses souligne la nécessité d'une harmonisation européenne des listes de champignons, parties de champignons, des usages et des doses autorisées pour ces usages dans les compléments alimentaires, ainsi que des restrictions et avertissements encadrant leur utilisation.

Dans cette optique, l'Agence souligne la nécessité d'identifier les espèces de champignons (à l'instar des plantes) et de caractériser les extraits utilisés dans les compléments alimentaires, ainsi que leur sensibilité à la contamination environnementale. Par conséquent, les dispositions de l'arrêté du 24 juin 2014, prévoyant que toute préparation de plante entrant dans la fabrication d'un complément alimentaire fasse l'objet d'une identification et d'une caractérisation permettant d'en garantir la qualité, et que les préparations de plantes dont la nature ou les conditions d'emploi diffèrent significativement de l'usage traditionnel soient soumises à un niveau d'exigence toxicologique plus élevé, seraient particulièrement pertinentes pour les champignons et préparations de champignons.

L'Agence invite également les professionnels de santé et les consommateurs à surveiller la survenue d'effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires contenant du shiitaké, du reishi ou du maïtaké.

Plus généralement, l'Agence recommande aux consommateurs de compléments alimentaires :

- de demander un avis à un professionnel de santé ;
- d'éviter la prise prolongée de compléments alimentaires ;
- d'éviter d'associer plusieurs compléments alimentaires de manière concomitante ;
- de privilégier les circuits les mieux contrôlés ;
- de signaler la consommation de ces produits à leurs médecins ou pharmaciens ;
- de rapporter les effets indésirables au dispositif de Nutrivigilance.

Elisabeth Claverie de Saint Martin

MOTS-CLÉS

Effets indésirables, nutrivigilance, compléments alimentaires, shiitaké, reishi, maïtaké, *Lentinula edodes*, *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa*

Adverse effects, nutrivigilance, food supplements, shiitake, reishi, maitake, *Lentinula edodes*, *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa*

BIBLIOGRAPHIE

Acar, Demet, Mustafa Gulpembe, Nazire Belgin Akilli, et al. 2015. « Melena Associated with Ganoderma lucidum: A Case Report ». *Journal of Academic Emergency Medicine Case Reports* 6 (1): 7-9. https://doi.org/10.5152/jaemcr.2015.741.

Afssa. 2008. *Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur un projet d'arrêté relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique et de plantes et préparations de plantes dans la fabrication de compléments alimentaires*. Saisine n° 2007-SA-0231. Afssa. https://www.anses.fr/system/files/NUT2007sa0231t.pdf.

Afssa. 2009. *Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation du rapport d'évaluation initial établi par les autorités britanniques concernant la mise sur le marché d'un nouvel ingrédient alimentaire : un extrait de Lentinula edodes (Shiitake) riche en β-glucanes, dans le cadre du règlement 258/97/CE*. N^{os} 2009-SA-0011. Agence française de décurité sanitaire des aliments. https://www.anses.fr/system/files/NUT2009sa0011.pdf.

Albuscheit, Nicole, Helena Riedemann, Wael Ghazi Aljehani, et Amir Sadegh Yazdi. 2020. « Shiitake dermatitis: a type IV allergic hypersensitivity reaction to raw mushrooms ». *European Journal of Dermatology* 30 (3): 316-17. https://doi.org/10.1684/ejd.2020.3777.

Anses. 2014. *Avis de l'Anses relatif aux risques liés à la présence de « levure de riz rouge » dans les compléments alimentaires*. Saisine n° 2012-SA-0228. Anses. https://www.anses.fr/system/files/NUT2012sa0228.pdf.

Anses. 2017. *Avis de l'Anses relatif à « une demande d'avis lié à un projet d'arrêté relatif aux variétés comestibles de champignons de culture et sauvages »*. Saisine n°2015-SA-0180. Anses. https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2015SA0180.pdf.

Anses. 2019. *Avis de l'Anses relatif à la sécurité d'utilisation de plantes contenant de la berbérine dans la composition de compléments alimentaires*. Anses. https://www.anses.fr/fr/system/files?file=NUT2018SA0095.pdf.

Anses. 2021a. *AVIS de l'Anses relatif à « l'évaluation du risque d'hépatotoxicité lié à la teneur en coumarine de certaines plantes pouvant être consommées dans les compléments alimentaires ou dans d'autres denrées alimentaires. »*. Anses. https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2018SA0180.pdf.

Anses. 2021b. *Intoxications par des champignons shiitake : Étude des cas enregistrés par les Centres antipoison (CAP) du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2019*. Auto-Saisine n°2021-AUTO-0058. Anses. https://hal.archives-ouvertes.fr/anses-03890767.

Balasuriya, Achala, et Ashish Goel. 2021. « Shiitake Flagellate Dermatitis (Toxicoderma): A Case Report ». *The National Medical Journal of India* 34 (3): 161-62. https://doi.org/10.25259/NMJI_31_20.

Bing, C., W. Lijun, Z. Peng, et C. Haodong. 2022. « Analysis and evaluation on enhancement of anticoagulant effect of warfarin by herbal and dietary supplements based on case report literature ». *Adverse Drug Reactions Journal* 24 (1). Scopus (1). https://doi.org/10.3760/cma.j.cn114015-20211118-01174.

Boels, David, Chloé Greillet, Jérôme Langrand, et al. 2022. « Shiitake Dermatitis: Experience of the Poison Control Centre Network in France from 2014 to 2019 ». *Clinical Toxicology* 60 (8): 954-59. https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2059496.

Buyuk, B., N. Demir, H. A. Eroglu, et A. Oztupuz. 2023. « Effects of different doses of shiitake mushroom (Lentinus edodes) on sperm parameters and testicular tissue in rats: an experimental study ». *The Journal of Animal and Plant Sciences* 33 (2): 389-96. https://doi.org/10.36899/JAPS.2023.2.0629.

Camargo, Isabella Ferreira, Erika Leão Ajala Caetano, Thaisa Borim Pickler, Marli Gerenutti, et Denise Grotto. 2020. « Shiitake Culinary-Medicinal Mushroom, Lentinus Edodes (Agaricomycetes): Absence of Changes in Maternal Reproductive Performance and Embryofetal Development In Vivo ». *International Journal of Medicinal Mushrooms* 22 (8): 781-91. https://doi.org/10.1615/IntJMedMushrooms.2020035680.

Cantero, Leydi Natali Betancourth, Valeria Noguera, Hernán Staiger, et Luis Daniel Mazzuoccolo. 2023. « Dermatitis flagelada por hongos shiitake ». *Dermatología Argentina* 29 (3): 135-37. https://doi.org/10.47196/da.v29i3.2404.

Chen, S. N., F. H. Nan, S. Chen, J. F. Wu, C. L. Lu, et Madhu G. Soni. 2011. « Safety Assessment of Mushroom β-Glucan: Subchronic Toxicity in Rodents and Mutagenicity Studies ». *Food and Chemical Toxicology* 49 (11): 2890-98. https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.08.007.

Choi, Min Ju, Do-Young Kim, Jin Seok Kim, Hyunki Kim, et Sung Bin Cho. 2013. « Acute Vesiculobullous Hand Dermatitis and Anagen Effluvium in Ganoderma Lucidum-Induced Aplastic Crisis ». *Annals of Hematology* 92 (10): 1417-19. https://doi.org/10.1007/s00277-013-1723-3.

Corazza, M., S. Zauli, M. Ricci, et al. 2015. « Shiitake Dermatitis: Toxic or Allergic Reaction? » *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 29 (7): 1449-51. https://doi.org/10.1111/jdv.12505.

Cui, Feng-Jie, Yu-Meng Yang, Lei Sun, Xin-Yi Zan, Wen-Jing Sun, et Umar Zeb. 2024. « Grifola Frondosa Polysaccharides: A Review on Structure/Activity, Biosynthesis and Engineering Strategies ». *International Journal of Biological Macromolecules* 257 (février): 128584. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128584.

De Mendonça, Débora Elisa, Mariane Aparecida Franco De Godoy, Naiara Cristina Lucredi, Jurandir Fernando Comar, Igor Vivian Almeida, et Veronica Elisa Pimenta Vicentini. 2023. « Toxicogenic Effects of the Mushroom Ganoderma Lucidum on Human Liver and Kidney Tumor Cells and Peripheral Blood Lymphocytes ». *Journal of Ethnopharmacology* 307 (mai): 116226. https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116226.

Ergun, Bulent. 2017. « Evaluation of Antimicrobial, Cytotoxic and Genotoxic Activities of Ganoderma Lucidum (Reishi Mushroom) ». *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 30 (5(Supplementary)): 1991-95.

García-Río, V. Almeida Llamas, MJ Manresa, MC Fraile Alonso, A. Viguri Díaz,-. 2012. « Dermatitis shiitake ». *MEDICINA CUTANEA* (ES), nº 6 (novembre): 181-83. https://doi.org/10.4464/MD.2012.40.6.5041.

Gaullier, Jean-Michel, Jowita Sleboda, Erik Snorre Øfjord, et al. 2011. « Supplementation with a Soluble β-Glucan Exported from Shiitake Medicinal Mushroom, Lentinus Edodes (Berk.) Singer Mycelium: A Crossover, Placebo-Controlled Study in Healthy Elderly ». *International Journal of Medicinal Mushrooms* 13 (4): 319-26. https://doi.org/10.1615/intjmedmushr.v13.i4.10.

Girard. 2010. « Flagellate Dermatitis—Diagnosis ». *Archives of Dermatology* 146 (11): 1301. https://doi.org/10.1001/archdermatol.2010.321-b.

Goikoetxea, M. J., M. Fernández-Benítez, et M. L. Sanz. 2009. « Food allergy to Shiitake (*Lentinus edodes*) manifested as oesophageal symptoms in a patient with probable eosinophilic oesophagitis ». *Allergologia et Immunopathologia* 37 (6): 333-34. https://doi.org/10.1016/j.aller.2009.05.002.

Grotto, D., M. Gerenutti, V. C. O. Souza, et F. Barbosa Jr. 2015. « Deficiency of Macro- and Micronutrients Induced by Lentinula Edodes ». *Toxicology Reports* 2: 401-4. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.02.005.

Grotto, Denise, Daiane Cristovam Rosa Bueno, Gabriela Karine de Almeida Ramos, Susi Rosa da Costa, Sara Rosicler Vieira Spim, et Marli Gerenutti. 2016. « Assessment of the Safety of the Shiitake Culinary-Medicinal Mushroom, Lentinus Edodes (Agaricomycetes), in Rats: Biochemical, Hematological, and Antioxidative Parameters ». *International Journal of Medicinal Mushrooms* 18 (10): 861-70. https://doi.org/10.1615/IntJMedMushrooms.v18.i10.20.

Guedikian, Roupen, Brandon Kim, Gagandeep Singh, et Rebekah Alexander. 2023. « Ganoderma Lingzhi (Reishi Mushroom)-Induced Acute Liver Injury in the Setting of Alcohol Use: A Case Report and Review of the Literature ». *Cureus*, publication en ligne anticipée, septembre 25. https://doi.org/10.7759/cureus.45953.

Hanada, K., et I. Hashimoto. 1998. « Flagellate Mushroom (Shiitake) Dermatitis and Photosensitivity ». *Dermatology* 197 (3): 255-57. https://doi.org/10.1159/000018007.

Hanselin, M. R., J. P. Vande Griend, et S. A. Linnebur. 2010. « INR Elevation with Maitake Extract in Combination with Warfarin ». *Annals of Pharmacotherapy* 44 (1). Scopus (1). https://doi.org/10.1345/aph.1M510.

He, Junqiang, Wenyu Xiong, Lina Zhao, Bin Liu, et Ying Huang. 2023. « Anti-α-Glucosidase, Anti-Proliferative and Anti-Enterovirus 71 Activity of Secondary Metabolites Identified from Grifola Frondosa ». *Plant Foods for Human Nutrition* 78 (4): 783-89. https://doi.org/10.1007/s11130-023-01106-1.

He, Xirui, Xiaoxiao Wang, Jiacheng Fang, et al. 2017. « Polysaccharides in Grifola Frondosa Mushroom and Their Health Promoting Properties: A Review ». *International Journal of Biological Macromolecules* 101 (août): 910-21. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.03.177.

Heck, E., B. d. Rankin, M. Schneider, et V. h. Prajapati. 2022. « Flagellate Purpura Associated with COVID-19 Vaccination ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 36 (1): e33-34. https://doi.org/10.1111/jdv.17609.

Hérault, M., J. Waton, A. C. Bursztejn, J. L. Schmutz, et A. Barbaud. 2010. « La shiitake dermatitis (dermatose toxique au lentin) est arrivée en France ». *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* 137 (4): 290-93. https://doi.org/10.1016/j.annder.2010.02.007.

Hilepo, Jim N., Alessandro G. Bellucci, et Robert T. Mossey. 1997. *Acute Renal Failure Caused by « Cat's Claw » Herbal Remedy in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus*.

Ito, Tomonobu, Tomoko Kobayashi, Chizu Egusa, et al. 2020. « A Case of Food Allergy Due to Three Different Mushroom Species ». *Allergology International* 69 (1): 152-53. https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.08.003.

Johnsen, S. G. 1970. « Testicular Biopsy Score Count—a Method for Registration of Spermatogenesis in Human Testes: Normal Values and Results in 335 Hypogonadal Males ». *Hormones* 1 (1): 2-25. https://doi.org/10.1159/000178170.

Johnson, Philip, Aimee Arits, et Yvan Vandenplas. 2016. « Shiitake dermatitis in a 5-year old boy: First pediatric case report ». *Case Reports in Internal Medicine* 3 (3): 1. https://doi.org/10.5430/crim.v3n3p1.

Jun, Tao, et Feng Ke-yan. 1990. « Experimental and Clinical Studies on Inhibitory Effect of Ganoderma Lucidum on Platelet Aggregation ». *Journal of Tongji Medical University* 10 (4): 240-43. https://doi.org/10.1007/BF02887938.

Kopp, T., P. Mastan, N. Mothes, S. Tzaneva, G. Stingl, et A. Tanew. 2009. « Systemic Allergic Contact Dermatitis Due to Consumption of Raw Shiitake Mushroom ». *Clinical and Experimental Dermatology* 34 (8): e910-13. https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03681.x.

Kwok, Yung, Kwok F. J. Ng, Carina C. F. Li, Clarence C. K. Lam, et Ricky Y. K. Man. 2005. « A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Platelet and Global Hemostatic Effects of Ganoderma Lucidum (Ling-Zhi) in Healthy Volunteers »: *Anesthesia & Analgesia* 101 (2): 423-26. https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000155286.20467.28.

Le Ru, Yves. 2011. « DRESS or TRESS syndrome-like severe toxidermatosis to shiitake mushroom ». *Nouvelles Dermatologiques* 30 (3): 153-54.

Lee, M; Dalley, M. 2021. *A Culinary Misadventure: A Case Report of Shiitake Dermatitis*. https://doi.org/10.21980/J8X936.

Levy, A. M., H. Kita, S. F. Phillips, et al. 1998. « Eosinophilia and Gastrointestinal Symptoms after Ingestion of Shiitake Mushrooms ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 101 (5): 613-20. https://doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70168-X.

Li, D., Y. Lin, X. Lv, et al. 2024. « Triterpenoids from Ganoderma Lucidum Inhibit Cytochrome P450 Enzymes Interfering with the Metabolic Process of Specific Clinical Drugs ». *Frontiers in Pharmacology* 15. Scopus. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1485209.

Li, Liu, Zhang, et al. 2018. « Comprehensive Comparison of Polysaccharides from Ganoderma Lucidum and G. Sinense: Chemical, Antitumor, Immunomodulating and Gut-Microbiota Modulatory Properties ». *Scientific Reports* 8 (1): 6172. https://doi.org/10.1038/s41598-018-22885-7.

Liang, Hao, Wings TY Loo, Barry H. S. Yeung, Mary NB Cheung, Min Wang, et JP Chen. 2008. *A Non-Toxic Herbal Remedy Which Enhance Lymphocyte Activity and Cytokine Secretion: Ganoderma Lucidum*.

Lin, Yiping, Yanli Wei, Xiaoxia Hu, et al. 2019. « Evaluation of Lentinan Effects on Cytochrome P450 Activity in Rats by a Cocktail Method ». *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 22 (3). https://doi.org/10.22038/ijbms.2019.31611.7611.

Lindequist, Ulrike. 2024. « Medicinal Mushrooms as Multicomponent Mixtures—Demonstrated with the Example of Lentinula Edodes ». *Journal of Fungi* 10 (2): 153. https://doi.org/10.3390/jof10020153.

Lippert, Martin, Schwertfeger, Junghans, Ellinghaus, et Fuchs. 2003a. « Shiitake Dermatitis ». *British Journal of Dermatology* 148 (1): 178-79. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.50759.x.

Lippert, Undine, V. Martin, C. Schwertfeger, Volker Junghans, B. Ellinghaus, et Tina Fuchs. 2003b. *Shiitake Dermatitis*. https://publications.goettingen-research-online.de/handle/2/46707.

Loizeau, Pierre-André, et Michelle J. Price. 2017. *Code International De Nomenclature Pour Les Algues, Les Champignons Et Les Plantes*. Zenodo. https://doi.org/10.5281/ZENODO.377010.

Majagi, S. I., et P. A. Patil. 2009. « Influence of Ganoderma Lucidum Preparations on Blood Glucose and Lipids in Albino Rats ». *Pharmacologyonline* 2: 1038-47. Scopus.

Mak, R. K. H., et S. H. Wakelin. 2006. « Shiitake Dermatitis: The First Case Reported from a European Country: Correspondence ». *British Journal of Dermatology* 154 (4): 800-801. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07174.x.

Meneses, María E., Daniel Martínez-Carrera, Laura González-Ibáñez, et al. 2023. « Effects of Mexican Ganoderma Lucidum Extracts on Liver, Kidney, and the Gut Microbiota of Wistar Rats: A Repeated Dose Oral Toxicity Study ». *PLOS ONE* 18 (4): e0283605. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283605.

Menolli Jr., Nelson, Santiago Sánchez-Ramírez, Marisol Sánchez-García, et al. 2022. « Global Phylogeny of the Shiitake Mushroom and Related Lentinula Species Uncovers Novel Diversity

and Suggests an Origin in the Neotropics ». *Molecular Phylogenetics and Evolution* 173 (août): 107494. https://doi.org/10.1016/j.ympev.2022.107494.

Minato, Ken-ichiro, Masashi Mizuno, Hirofumi Terai, et Hironobu Tsuchida. 1999. « Autolysis of Lentinan, an Antitumor Polysaccharide, during Storage of *Lentinus Edodes* , Shiitake Mushroom ». *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 47 (4): 1530-32. https://doi.org/10.1021/jf981022w.

Nakamura, Takehiko. 1992. « Shiitake (Lentinus Edodes) Dermatitis ». *Contact Dermatitis* 27 (2): 65-70. https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1992.tb05211.x.

Nguyen, Austin H., Maria I. Gonzaga, Victoria M. Lim, Michael J. Adler, Mario V. Mitkov, et Mark A. Cappel. 2017. « Clinical Features of Shiitake Dermatitis: A Systematic Review ». *International Journal of Dermatology* 56 (6): 610-16. https://doi.org/10.1111/ijd.13433.

Nieminen, Petteri, Vesa Kärjä, et Anne-Mari Mustonen. 2009. « Myo- and Hepatotoxic Effects of Cultivated Mushrooms in Mice ». *Food and Chemical Toxicology* 47 (1): 70-74. https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.10.009.

Ogino, R., Y. Chinuki, R. Tobita, et E. Morita. 2022. « Identification of Ribosomal Proteins as Cross-Reactive Allergens in a Case of Mushroom Allergy ». *Journal of Investigational Allergy and Clinical Immunology* 32 (1): 58-60. https://doi.org/10.18176/jiaci.0700.

Okamoto, Takashi, Rie Kodoi, Yuji Nonaka, et al. 2004. « Lentinan from Shiitake Mushroom (*Lentinus Edodes*) Suppresses Expression of Cytochrome P450 1A Subfamily in the Mouse Liver ». *BioFactors* 21 (1-4): 407-9. https://doi.org/10.1002/biof.552210180.

Phan, Chia-Wei, Pamela David, Murali Naidu, Kah-Hui Wong, et Vikineswary Sabaratnam. 2013. « Neurite Outgrowth Stimulatory Effects of Culinary-Medicinal Mushrooms and Their Toxicity Assessment Using Differentiating Neuro-2a and Embryonic Fibroblast BALB/3T3 ». *BMC Complementary and Alternative Medicine* 13 (1): 261. https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-261.

Pinya, Samuel, Pere Ferriol, Silvia Tejada, et Antoni Sureda. 2018. « Mushrooms Reishi (Ganoderma Lucidum), Shiitake (Lentinela Edodes), Maitake (Grifola Frondosa) ». In *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*. Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812491-8.00068-0.

Rodseeda, C., P. Yamanont, D. Pinthong, et P. Korprasertthaworn. 2022. « Inhibitory Effects of Thai Herbal Extracts on the Cytochrome P450 3A-Mediated the Metabolism of Gefitinib, Lapatinib and Sorafenib ». *Toxicology Reports* 9: 1846-52. Scopus. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.10.004.

Romero-Sanchez, L., M. Tejero-Alcalde, B. Bartolomé, Q. Megías-Barrera, et C. Marcos-Bravo. 2023. « Food Allergy to Shiitake mushroom ingestion ». *Revue Française d'Allergologie* 63 (5): 103632. https://doi.org/10.1016/j.reval.2023.103632.

Schneider, Klaus, Markus Schwarz, Iris Burkholder, et al. 2009. « "ToxRTool", a New Tool to Assess the Reliability of Toxicological Data ». *Toxicology Letters* 189 (2): 138-44. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.05.013.

Smina, T. P., J. Mathew, K. K. Janardhanan, et T. P. A. Devasagayam. 2011. « Antioxidant Activity and Toxicity Profile of Total Triterpenes Isolated from Ganoderma Lucidum (Fr.) P. Karst Occurring in South India ». *Environmental Toxicology and Pharmacology* 32 (3): 438-46. https://doi.org/10.1016/j.etap.2011.08.011.

Spierings, Egilius L. H., Hajime Fujii, Buxiang Sun, et Thomas Walshe. 2007. « A Phase I Study of the Safety of the Nutritional Supplement, Active Hexose Correlated Compound, AHCC, in Healthy

Volunteers ». *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 53 (6): 536-39. https://doi.org/10.3177/jnsv.53.536.

Sterne, Miguel A. Hernán, Barnaby C. Reeves, et al. 2016. « ROBINS-I: A Tool for Assessing Risk of Bias in Non-Randomised Studies of Interventions ». *BMJ*, octobre 12, i4919. https://doi.org/10.1136/bmj.i4919.

Sterne, Jelena Savović, Matthew J. Page, et al. 2019. « RoB 2: A Revised Tool for Assessing Risk of Bias in Randomised Trials ». *BMJ*, août 28, l4898. https://doi.org/10.1136/bmj.l4898.

Su, K., Y. Zhao, et L. Zhang. 2020. « In Vitro Inhibitory Effects of Ganoderic Acid a on Human Liver Cytochrome P450 Enzymes ». *Latin American Journal of Pharmacy* 39 (4). Scopus (4).

Sum, S. S. M., et J. Ziegler. 2016. « Lingzhi and Cordyceps: Two Commonly Used Chinese Medicinal Herbs, Safe or Not? » *Nutrition in Clinical Practice* 31 (5). Scopus (5). https://doi.org/10.1177/0884533616662990.

Tan, C. S. S., et S. W. H. Lee. 2021. « Warfarin and Food, Herbal or Dietary Supplement Interactions: A Systematic Review ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 87 (2). Scopus (2). https://doi.org/10.1111/bcp.14404.

Tarvainen, Kyllikki, Jukka-Pekka Salonen, Lasse Kanerva, Tuula Estlander, Helena Keskinen, et Tapio Rantanen. 1991. « Allergy and Toxicodermia from Shiitake Mushrooms ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 24 (1): 64-66. https://doi.org/10.1016/0190-9622(91)70011-P.

Tay, Yang Zet, Ann Feng Pan, et Keng Hoong Chiam. 2022. « Cholestatic liver injury from Ganoderma lucidum coffee extract—a case report ». *AME Medical Journal* 7 (septembre): 29-29. https://doi.org/10.21037/amj-22-27.

Tian, Yuting, Yingting Zhao, Jijun Huang, Hongliang Zeng, et Baodong Zheng. 2016. « Effects of Different Drying Methods on the Product Quality and Volatile Compounds of Whole Shiitake Mushrooms ». *Food Chemistry* 197 (avril): 714-22. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.11.029.

Toh, D. S. L., L. M. G. Limenta, J. Y. Yee, et al. 2014. « Effect of Mushroom Diet on Pharmacokinetics of Gabapentin in Healthy Chinese Subjects ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 78 (1). Scopus (1). https://doi.org/10.1111/bcp.12273.

Wachtel-Galor, Sissi, Brian Tomlinson, et Iris F. F. Benzie. 2004. « Ganoderma Lucidum ('Lingzhi'), a Chinese Medicinal Mushroom : Biomarker Responses in a Controlled Human Supplementation Study ». *British Journal of Nutrition* 91 (2): 263-69. https://doi.org/10.1079/BJN20041039.

Wang, X., X. Zhao, D. Li, Y. Q. Lou, Z. B. Lin, et G. L. Zhang. 2007. « Effects of Ganoderma Lucidum Polysaccharide on CYP2E1, CYP1A2 and CYP3A Activities in BCG-Immune Hepatic Injury in Rats ». *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 30 (9). Scopus (9). https://doi.org/10.1248/bpb.30.1702.

Wang, Xiaohua, Xiaojuan Xu, et Lina Zhang. 2008. « Thermally Induced Conformation Transition of Triple-Helical Lentinan in NaCl Aqueous Solution ». *The Journal of Physical Chemistry B* 112 (33): 10343-51. https://doi.org/10.1021/jp802174v.

Wanmuang, Harirak, Juvady Leopairut, Chomsri Kositchaiwat, Winai Wananukul, et Sukhum Bunyaratvej. 2007. « Fatal Fulminant Hepatitis Associated with Ganoderma Lucidum (Lingzhi) Mushroom Powder ». *Journal of the Medical Association of Thailand* 90 (1): 179-81.

Welti, Pierre-Arthur Moreau, Nathalie Azaroual, et al. 2010. « Antiproliferative Activities of Methanolic Extracts from a Neotropical Ganoderma Species (Aphyllophoromycetideae): Identification and

Characterization of a Novel Ganoderic Acid ». *International Journal of Medicinal Mushrooms* 12 (1): 17-31. https://doi.org/10.1615/IntJMedMushr.v12.i1.20.

Welti, Stéphane, Pierre–Arthur Moreau, Cony Decock, et al. 2015. « Oxygenated Lanostane-Type Triterpenes Profiling in Laccate Ganoderma Chemotaxonomy ». *Mycological Progress* 14 (7). https://doi.org/10.1007/s11557-015-1066-7.

Wicks, Sheila M., Robin Tong, Chong-Zhi Wang, et al. 2007. « Safety and Tolerability of Ganoderma Lucidum in Healthy Subjects: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial ». *The American Journal of Chinese Medicine* 35 (3): 407-14. https://doi.org/10.1142/S0192415X07004928.

Wihastuti, Titin Andri, Djanggan Sargowo, M. Aris Widodo, et al. 2016. « Evaluation subchronic toxic effect of polysaccharide peptide on lipid and hematologic profile in Rattus norvegicus strain Wistar ». *Bangladesh Journal of Medical Science* 15 (3): 409-15. https://doi.org/10.3329/bjms.v15i3.30196.

Wihastuti, Titin Andri, Djanggan Sargowo, Mohammad Aris Widodo, Teuku Heriansyah, Setyowati Soeharto, et Ahmad Izzuddin Ardi. 2014. « Subchronic Toxicity of Ganoderma Lucidum Polysaccharide Peptide (PsP) to Liver Physiology and HistopathologyImaging of Liver on Rattus Norvegicus Strain Wistar Rats ». *Biomedical and Pharmacology Journal* 7 (2): 417-24. https://doi.org/10.13005/bpj/506.

Wu, Jian-Yong, Ka-Chai Siu, et Ping Geng. 2021. « Bioactive Ingredients and Medicinal Values of Grifola Frondosa (Maitake) ». *Foods* 10 (1): 95. https://doi.org/10.3390/foods10010095.

Xia, Lijuan, Ruimin Sun, Liyan Zhang, et al. 2023. « A 26-Week Repeated Dose Toxicity Evaluation of Sporoderm-Removed Ganoderma Lucidum Spores in Rats ». *Food and Chemical Toxicology* 182 (décembre): 114175. https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.114175.

Yoshioka, Yasuko, Makoto Tamesada, et Hironori Tomi. 2010. « A Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study of Extract from Cultured Lentinula Edodes Mycelia in Wistar Rats ». *The Journal of Toxicological Sciences* 35 (5): 785-91. https://doi.org/10.2131/jts.35.785.

Yuen, Man-Fung, Philip Ip, Wai-Kuen Ng, et Ching-Lung Lai. 2004. « Hepatotoxicity Due to a Formulation of Ganoderma Lucidum (Lingzhi) ». *Journal of Hepatology* 41 (4): 686-87. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.06.016.

Zang, Ru, Xin Xin, Fengli Zhang, Ding Li, et Shang-Tian Yang. 2019. « An Engineered Mouse Embryonic Stem Cell Model with Survivin as a Molecular Marker and EGFP as the Reporter for High Throughput Screening of Embryotoxic Chemicals in Vitro ». *Biotechnology and Bioengineering* 116 (7): 1656-68. https://doi.org/10.1002/bit.26977.

Zhang, Jianjun, Xia Gao, Yaogang Pan, Nuo Xu, et Le Jia. 2016. « Toxicology and Immunology of Ganoderma Lucidum Polysaccharides in Kunming Mice and Wistar Rats ». *International Journal of Biological Macromolecules* 85 (avril): 302-10. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.12.090.

Zhang, Jin, Abu ElGasim A. Yagoub, Yanhui Sun, Mujumdar S. Arun, Haile Ma, et Cunshan Zhou. 2022. « Role of Thermal and Non-thermal Drying Techniques on Drying Kinetics and the Physicochemical Properties of Shiitake Mushroom ». *Journal of the Science of Food and Agriculture* 102 (1): 214-22. https://doi.org/10.1002/jsfa.11348.

Zhang, Mei, Julian A. Kim, et Alex Yee-Chen Huang. 2018. « Optimizing Tumor Microenvironment for Cancer Immunotherapy: β-Glucan-Based Nanoparticles ». *Frontiers in Immunology* 9: 341. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00341.

Zhang, Siwen, Xiaokun Gang, Shuo Yang, et al. 2021. « The Alterations in and the Role of the Th17/Treg Balance in Metabolic Diseases ». *Frontiers in Immunology* 12: 678355. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.678355.

Zhao, Fei, Zhong Guo, Zhong-Ren Ma, Ling-Li Ma, et Jin Zhao. 2021. « Antitumor Activities of Grifola Frondosa (Maitake) Polysaccharide: A Meta-Analysis Based on Preclinical Evidence and Quality Assessment ». *Journal of Ethnopharmacology* 280 (novembre): 114395. https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114395.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2026). Avis relatif à l'évaluation des effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires contenant les champignons shiitaké, reishi et maïtaké. Saisine 2022-AUTO-0158. Maisons-Alfort : Anses, 72 p.

ANNEXE 1

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

GROUPE DE TRAVAIL

- GT « Nutrivigilance » 2022-2026

Président

M. Nicolas DANEL BUHL – Médecin nutritionniste (GHT de l'Artois) – Spécialité : nutrition

Membres

M. Alain BOISSONNAS – Retraité, PU-PH (Hôpital Universitaire Paris Sud) – Spécialité : médecine interne

Mme Patricia BOLTZ – PH (Centre antipoison et de toxicovigilance du CHRU de Nancy) – Spécialité : toxicologie clinique, toxicovigilance

M. Pascal CRENN – PU-PH (AP-HP/Université Paris-Saclay) – Spécialité : hépato-gastro-entérologie, nutrition

Mme Louise GABORIAU – PH en Pharmacologie médicale (CRPV–CHU Lille) – Spécialité : pharmacologie, pharmacovigilance, interactions médicamenteuses, pharmaco-épidémiologie

Mme Laëtitia JACQUESSON – Praticien libéral – Spécialité : endocrinologie, médecine de la reproduction, nutrition

M. Raymond JIAN – Retraité, PU-PH (Hôpital Européen Georges Pompidou) – Spécialité : hépato-gastroentérologie

Mme Gisèle KANNY – PU-PH (CHU de Nancy) – Directrice de laboratoire (Faculté de médecine de Nancy) – Spécialité : médecine interne, immunologie clinique, allergologie, allergie alimentaire, nutrition

Mme Laëtitia KOPPE-GUICHARD – MCU-PH (CH Lyon Sud, Hospices civils de Lyon) – Spécialité : néphrologie, nutrition, régime pauvre en protéines, probiotiques, prébiotiques, maladie rénale chronique, néphroprotection

Mme Martine MORISSET- Chef de l'Unité d'Allergologie (CHU d'Angers) – Spécialité : expertise en allergie alimentaire, allergovigilance, médecine interne, immunologie clinique

M. Ruddy RICHARD – PU-PH (CHU de Clermont-Ferrand, Université Clermont-Auvergne), Président du Centre de Recherche en Nutrition Humaine-Auvergne – Spécialité : recherche clinique, médecine du sport, nutrition, maladie chronique, bioénergétique

Mme Fanny ROCHER – PH (CRPV de Nice, CHU Nice Cimiez) – Spécialité : vigilances, pharmacovigilance

M. Philippe SCHERER – Retraité – Spécialité : allergologie, médecine du travail

M. Jean-Fabien ZAZZO – Retraité, PH (Hôpital Antoine Béclère – AP-HP) – Spécialités : anesthésie-réanimation, nutrition

RAPPORTEURS (S'IL Y A LIEU)

Mme Patricia BOLTZ – PH (Centre antipoison et de toxicovigilance du CHRU de Nancy) – Spécialité : toxicologie clinique, toxicovigilance

Mme Gisèle KANNY – PU-PH (CHU de Nancy) – Directrice de laboratoire (Faculté de médecine de Nancy) – Spécialité : médecine interne, immunologie clinique, allergologie, allergie alimentaire, nutrition

M. Jean-Philippe JAEG – MCU (Ecole Nationale Vétérinaire/ INP Toulouse) – Spécialité : pharmacotechnie, biopharmacie, toxicologie des aliments, mutagenèse et cancérogénèse chimique

Mme Martine MORISSET- Chef de l'Unité d'Allergologie (CHU d'Angers) – Spécialité : expertise en allergie alimentaire, allergovigilance, médecine interne, immunologie clinique

M. Philippe SCHERER – Retraité – Spécialité : allergologie, médecine du travail

M. Charles VELTER – PH – Spécialité : dermatologie

M. Stéphane WELTI – MCU (Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille – Spécialité : mycologie

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Nutrition humaine » – 2022-2026

Président

Mme Clara BENZI-SCHMID – Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) – Spécialités : Révision et actualisation des bases légales des denrées alimentaires

Membres

Mme Karine ADEL-PATIENT – DR (INRAE) – Spécialités : allergie alimentaire, immunologie, périnatalité, analyses métabolomiques, gestion du risque allergique

Mme Charlotte BEAUDART – CR (Université de Namur) – Spécialités : épidémiologie, santé publique, méta-analyses, sarcopénie

Mme Annabelle BEDARD – Chercheuse contractuelle en épidémiologie respiratoire intégrative – Spécialités : épidémiologie nutritionnelle, nutrition de l'adulte de la femme enceinte et de l'enfant, maladies chronique non transmissible

Mme Cécile BETRY – PU-PH en nutrition – Spécialités : nutrition clinique, nutrition artificielle, dénutrition, nutrition et diabète, nutrition et obésité, danger des régimes

M. Patrick BOREL – DR (INRAE) – Spécialités : biodisponibilité, vitamines liposolubles, micro-constituants, métabolisme des micronutriments, insectes comestibles, nutrigénétique

Mme Blandine de LAUZON-GUILLAIN – DR (INRAE, CRESS) – Spécialités : épidémiologie, nutrition infantile, nutrition des femmes enceintes ou allaitantes, santé publique

Mme Christine FEILLET-COUDRAY – DR (INRAE, Montpellier) – Spécialités : métabolisme des minéraux, stress oxydant

M. Jérôme GAY-QUEHEILLARD – PU en physiologie et biologie cellulaire – Spécialités : gastroentérologie, nutrition, régime obésogène, système immunitaire, pesticides, perturbateurs endocriniens

Mme Tao JIANG – MCU en neurosciences – Spécialités : méthodologies des études de consommation, méthodologie des études cliniques, comportement et consommations alimentaires, biostatistiques

Mme Emmanuelle KESSE-GUYOT – DR (INRAE, UMR Inserm U1153 / Inra U1125 / Cnam / Université Paris 13) – Spécialités : épidémiologie, nutrition et pathologies, nutrition et santé publique, durabilité alimentaire

M. Nathanael LAPIDUS – PU-PH en santé publique – Spécialités : épidémiologie, recherche clinique, méthodologie, méta-analyse, santé publique, biostatistique

Mme Corinne MALPUECH-BRUGERE – PU (Université Clermont Auvergne) – Spécialités : Nutrition humaine, métabolisme des macro- et micronutriments

Mme Christine MORAND – DR (INRAE Clermont-Ferrand) – Spécialités : prévention des dysfonctionnements vasculaires et pathologies associées, micro-constituants végétaux

M. Thomas MOUILLOT – MCU-PH en physiologie-Hépato-gastro-entérologue Nutritionniste – Spécialités : nutrition, hépatologie, gastro-entérologie, physiologie, comportement alimentaire

M. Ruddy RICHARD – PU-PH (CHU de Clermont-Ferrand, Université Clermont-Auvergne), Président du Centre de Recherche en Nutrition Humaine-Auvergne – Spécialité : recherche clinique, médecine du sport, nutrition, maladie chronique, bioénergétique

Mme Anne-Sophie ROUSSEAU – PU (Université Côte d'Azur, UMR/INSERM 1065) – Spécialités : nutrition et activité physique, stress oxydant, immunométabolisme

M. Olivier STEICHEN – PU-PH – Spécialités : nutrition et maladies non transmissibles, fonctions biologiques, cardiologie, endocrinologie, revues systématiques et méta-analyses, études cliniques d'intervention

M. Stéphane WALRAND – PU-PH (Université Clermont Auvergne et CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand) – Spécialités : physiopathologie, métabolisme protéique, vitamine D, acides aminés

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Claire MATHIOT – Coordinatrice scientifique au sein de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition et à l'activité physique – Direction de l'évaluation des risques

Mme Camila WEIL PARODI – Coordinatrice scientifique au sein de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition et à l'activité physique – Direction de l'évaluation des risques

Contribution scientifique

Mme Claire MATHIOT – Coordinatrice scientifique au sein de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition et à l'activité physique – Direction de l'évaluation des risques

Mme Camila WEIL PARODI – Coordinatrice scientifique au sein de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition et à l'activité physique – Direction de l'évaluation des risques

Mme Perrine NADAUD – Adjointe au chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition et à l'activité physique – Direction de l'évaluation des risques

M. Aymeric DOPTER – Chef de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition et à l'activité physique – Direction de l'évaluation des risques

Mme Fanny HURET – Chargée de mission Nutrivigilance – Direction de l'évaluation des risques

Mme Paloma LUQUE – Coordinatrice scientifique au sein de l'unité d'évaluation des risques liés à la nutrition et à l'activité physique – Direction de l'évaluation des risques

M. Guillaume STUDER – Coordinateur d'études et d'appui scientifique au sein de l'équipe Contamine de l'unité observatoire des aliments – Direction de l'évaluation des risques

Secrétariat administratif

Mme Chakila MOUHAMED – Anses

ANNEXE 2 : EQUATIONS DE RECHERCHE

- Sur PubMed :

(("shiitake"[Title/Abstract]) OR ("lentinula edodes"[Title/Abstract]) OR ("reishi"[Title/Abstract]) OR ("maitake"[Title/Abstract]) OR ("ganoderma lucidum"[Title/Abstract]) OR ("grifola frondosa"[Title/Abstract])) AND ((risk[Title/Abstract]) OR (toxi*[Title/Abstract]) OR (adverse[Title/Abstract]))

- Sur Scopus :

((TITLE-ABS-KEY (shiitake) OR TITLE-ABS-KEY ("lentinula edodes") OR TITLE-ABS-KEY (reishi) OR TITLE-ABS-KEY (maitake) OR TITLE-ABS-KEY ("Ganoderma lucidum") OR TITLE-ABS-KEY ("Grifola frondosa"))) AND ((TITLE-ABS-KEY (risk) OR TITLE-ABS-KEY (toxi*) OR TITLE-ABS-KEY (adverse)))

ANNEXE 3 : TABLEAU DES REFERENCES RETENUES ET EXCLUES PAR LA REVUE SYSTEMATIQUE

Ce tableau est disponible dans un fichier Excel.

ANNEXE 4 : TABLEAUX DES ETUDES RETENUES CONCERNANT LE SHIITAKE

Tableau 4 : Etudes de toxicité par administrations répétées liées au shiitaké

Références	Composé	Conditions expérimentales	Paramètres étudiés	Résultats significatifs	Risque de biais
Nieminen, 2009	Poudre (obtenue par séchage et pulvérisation) de *Lentinula edodes* entiers	**Modèle animal :** 60 souris femelles NIH Swiss âgées de 82 à 118 jours **Protocole :** 6 souris / groupe **Durée** : 5 j **Doses** : 3-6-9 g/kg pc/j en mélange avec la nourriture **Comparateur** : nourriture simple	**Paramètres généraux** : poids initial/final, variation du poids, prise alimentaire, prise hydrique, **Paramètres relatifs aux organes** : poids du foie, rapport poids foie/corporel, poids reins, poids reins/corporel, poids rate, poids rate/poids corporel, poids glandes surrénales, **Paramètres sanguins** : hémoglobine, glycémie, cholestérol total, LDL-c, HDL-c, HDL/CT, triglycérides, urémie, acide urique, protéines totales, créatinine, créatine kinase, créatine kinase fraction MB, bilirubine, ASAT, ALAT	Augmentation de la bilirubine totale et des protéines totales plasmatiques. Diminution du rapport HDL/CT à partir de 6 g/kg pc/j. Augmentation de la créatine-kinase à 9 g/kg pc/j.	Origine géographique des shiitakés imprécise Partie du champignon utilisée non connue Les poids des animaux en début d'étude ne sont pas rapportés. La durée de l'étude est courte.
Yoshioka, 2010	Extrait aqueux lyophilisé de mycélium de shiitaké, remis en solution aqueuse	**Modèle animal :** 40 rats Wistar **Protocole :** 10 rats par dose et par sexe **Durée** : 28 j **Dose** : 2 g d'extrait aqueux/ kg de poids corporel/j, gavage **Comparateur** : eau distillée	**Paramètres généraux** : variation du poids initial/final, prise alimentaire **Paramètres relatifs aux organes** : poids absolu et relatif du foie, reins, rate, glandes surrénales, cœur, poumons, thyroïde, épididymes des testicules, vésicule séminale, prostate, utérus et ovaires, glandes salivaires, analyse histopathologique **Paramètres sanguins** : - hématologiques : hématies, hémoglobine, hématocrite, teneur globulaire moyenne en hémoglobine, concentration globulaire en hémoglobine, volume globulaire moyen, leucocytes, neutrophiles, lymphocytes, éosinophiles, monocytes, basophiles, hémoglobine, réticulocytes, taux de prothrombine et taux partiel, plaquettes. - biochimiques : urémie, acide urique, protéines totales, créatinine, créatine kinase, créatine kinase fraction MB, albumine, globuline, ratio albumine/globuline, bilirubine, ASAT, ALAT, PAL, glycémie, cholestérol total, triglycérides, Chlore, Calcium, sodium, potassium, phosphore. **Mortalité**	Chez les mâles, diminution de la masse corporelle à partir du 14e jour. Diminution du cholestérol total. Chez les femelles, augmentation des poids relatifs de la thyroïde, des glandes surrénales, du rein, de l'utérus et des ovaires.	L'âge des rats n'est pas communiqué. L'absorption et le métabolisme des composés bioactifs peuvent être modifiés par le mode d'administration (gavage).

Références	Composé	Conditions expérimentales	Paramètres étudiés	Résultats significatifs	Risque de biais
Grotto, 2015	Poudre (obtenue par séchage et lyophilisation) de *Lentinula edodes* entiers	**Modèle animal :** rats Wistar mâles (nombre total non précisé), âgés de 45 jours **Protocole :** 6 rats / groupe **Durée** : 30 j **Doses** : 100, 400 ou 800 mg/kg pc/j, gavage **Comparateur** : eau distillée	Teneurs en zinc, cuivre, magnésium, fer, manganèse, sélénium, cobalt, molybdène et lithium dans le foie et le rein	Diminution de la réabsorption rénale de manganèse et de molybdène à la forte dose. Diminution de la réabsorption rénale de lithium à partir de la dose de 400 mg/kg pc/j Diminution de la réabsorption hépatique de cuivre et de fer à la plus forte dose.	Origine géographique des shiitakés imprécise. Peu d'animaux par groupe[27] L'absorption et le métabolisme des composés bioactifs peuvent être modifiés par le mode d'administration (gavage).
Grotto, 2016	Poudre de sporophores (obtenue par déshydratation et broyage) de *Lentinula edodes*	**Modèle animal :** 24 rats Wistar mâles, âgés de 45 jours **Protocole :** 6 rats / groupe **Durée** : 30 j **Doses** : 100, 400 ou 800 mg/kg pc/j (gavage) **Comparateur** : eau	**Paramètres généraux** : prise alimentaire, consommation d'eau, prise de poids **Paramètres lipidiques et glycémiques** : cholestérol total, HDL-c, LDL-c, VLDL-c, triglycérides, glucose, fructosamine **Fonction hépatique** : GGT, ASAT, ALAT **Fonction rénale** : urée, créatinine **Paramètres hématologiques** : hématies, hémoglobine, hématocrite, plaquettes, leucocytes **Statut Redox** : catalase, GSH, GSH-Px, MDA.	Diminution dose-dépendante de l'hémoglobine et des leucocytes.	Peu d'animaux par groupe[19] L'absorption et le métabolisme des composés bioactifs peuvent être modifiés par le mode d'administration (gavage).

Les ALAT (ou Alanine-amino-transférases), les ASAT (ou Aspartate-amino-transférases), les PAL (ou phosphatases alcalines), les GGT (ou Gamma-glutamyl transpeptidases) sont des marqueurs de la fonction hépatique. LDL-c = Low density lipoprotein-cholestérol ; HDL-c = High density lipoprotein-cholestérol ; VLDL-c : Very Low Density Lipoprotein-cholestérol ; pc = poids corporel ; fraction MB = isomère de la créatine kinase (*muscular brain*) ; GSH = glutathion réduit ; GSH-Px = glutathion peroxydase ; MDA = malondialdéhyde.

[27] 10 animaux par sexe et par dose sont requis (Ligne directrice OCDE n° 407 du 25 juin 2025 – Toxicité orale à doses répétées – pendant 28 jours sur les rongeurs)

Tableau 5 : Etudes de reprotoxicité liées au shiitaké

Références	Composé	Conditions expérimentales	Paramètres étudiés	Résultats	Biais
Camargo, 2020	Poudre de shiitaké	**Modèle animal :** 18 rats Wistar femelles **Protocole :** 6 / groupe **Durée** : 19 j **Doses** : 100 mg/kg pc/j pré ou post implantation fœtale (gavage) **Comparateur** : solution saline	**Paramètres hématologiques maternels :** Hémoglobine, Hématocrite, hématies, leucocytes, plaquettes **Paramètres biochimiques maternels :** ASAT, ALAT, PAL, créatinine, urée, glucose, triglycérides, cholestérol total, HDL-c, lipase albumine, créatine kinase, calcium, insuline **Performance reproductive :** poids des organes maternels (foie, rate, rein, glandes surrénaliennes, utérus, ovaires), pourcentages de perte pré-implantatoire, de perte post-implantatoire, de vitalité/viabilité de la descendance, poids du fœtus, poids du placenta, index placentaire, mesure des fœtus (longueur et largeur du crâne, largeur du thorax, longueur cranio-caudale, étude des os)	NOAEL de 100 mg/kg pc/j proposée devant l'absence d'effets indésirables (variation de poids, paramètres hématologiques et biochimiques et performance reproductive) significatifs	Origine géographique et partie du champignon utilisée non précisées. Peu d'animaux par groupe. L'âge des rats n'est pas communiqué.
Buyuk, 2023	Extrait sec éthanolique de shiitaké	**Modèle animal :** 24 rats Wistar mâles âgés en moyenne de 5 mois **Protocole :** 8 / groupe **Durée** : 7 j **Doses** : 100 ou 400 mg/kg pc/j (gavage) **Comparateur** : solution physiologique saline	Etude histologique : score Johnsen sur les biopsies testiculaires Analyse du sperme : numération des spermatozoïdes avec une motilité progressive et non-progressive, numération des spermatozoïdes immobiles, numération des spermatozoïdes totaux. Numération de micronoyaux dans les spermatozoïdes Affection de l'ADN spermatique : Niveau d'expression des gènes : Casp-3 et TNF-α	Diminution dose-dépendante du score Johnsen[28] et de la densité de spermatozoïdes mobiles. Lésions testiculaires induisant une réponse apoptotique et inflammatoire locale.	Origine géographique et partie du champignon utilisée non précisées. Faible durée de l'étude.

HDL-c = HDL-cholestérol ; ALAT = Alanine-amino-transférases, ASAT = Aspartate-amino-transférases, PAL = phosphatases alcalines ; pc = poids corporel ; TNF = *tumor necrosis factor* (facteur de nécrose tumorale)

[28] Le score de Johnsen repose sur un système de notation en dix points permettant de quantifier la spermatogenèse en fonction du profil des cellules observées le long des tubules séminifères (Johnsen 1970). Un score de Johnsen de 10 indique une activité spermatogénique maximale, tandis qu'un score de 1 traduit une absence totale de cellules germinales.

Tableau 6 : Etudes cliniques liées au shiitaké

Référence	Type d'étude	Population	Paramètres mesurés	Intervention	Résultats et effets indésirables observés	Risque de biais
Levy, 1998	Essai clinique (2 essais ouverts successifs) / étude avant/après	10 médecins en allergologie ou gastro-entérologie sains (dont une femme et neuf homme) âgés en moyenne de 40,6 ans (31-63 ans)	**Numération éosinophiles et neutrophiles** **Protéines éosinophiles** : Major basic protein (MBP) dans le sérum et eosinophil-derived protein (EDN) dans les selles **Viabilité des éosinophiles** **IgE et IgG spécifique du shiitaké** **IL-5** **Effets indésirables**	Shiitaké en poudre à raison de 16 gélules par jour, soit 4 g de shiitaké par jour pendant 10 semaines à 2 reprises (séparées de 3 à 6 mois)	**Hyperéosinophilie sanguine et marqueurs d'activation des éosinophiles au niveau sérique ou fécal significatifs** chez 5 sujets. Effet indésirable : Inconfort abdominal n = 2	**Facteur de confusion** : faible (exclusion des personnes ayant des antécédents d'allergies ou de pathologies digestives, des personnes prenant des traitements et des femmes enceintes) **Sélection des participants** : faible **Classification de l'intervention** : faible (bien définie, répétable, mise en gélule sur place) **Ecart à l'intervention prévue** : faible (observance incitée, délivrance de gélules toutes les 2 semaines et recueil des piluliers de la semaine précédente, même si le sujet a probablement connaissance de l'objet de l'intervention car il s'agit de médecin du service d'allergologie ou de gastroentérologie, cela n'a pas d'influence sur la prise et sur les paramètres mesurés) **Données manquantes** : faible (jeu de données complet) **Mesures de l'indicateur de santé** : faible (paramètres étudiés mesurées par dosage) **Sélection des résultats rapportés** : faible (rien ne laisse penser qu'il y a eu une sélection)
Spierings, 2007	Essai de phase I Etude avant/après	30 volontaires sains dont 26 ont suivi le protocole jusqu'au bout (15 femmes et 11 hommes) âgés en moyenne de 34 ans (18-61 ans)	**Constantes** : pression artérielle systolique et diastolique, pouls. **Biologie sanguine** : leucocytes, hémato-crite, hémoglobine, plaquettes, taux de prothrombine, taux de prothrombine partiel, TSH, concentration de l'azote uréique sanguin, créatinine, calcémie, natrémie, kaliémie, chlorémie, CO_2, amylase, lipase, ALAT, ASAT, phosphatase alcaline. **Analyse des urines** **Electrocardiogramme** **Questionnaire sur l'apparition d'effets indésirables**	AHCC™ (active hexose correlated compound) extrait de *Lentinula edodes* 50 ml 3 fois par jour pendant 14 jours	Absence de différence significative des paramètres sanguins/urinaires et ECG. Effets indésirables chez 6 sujets sur 30 (20%) survenus pendant la consommation de l'extrait : nausées, diarrhée, ballonnements, céphalées, asthénie et crampes musculaires	**Facteur de confusion** : faible (exclusion des participants ayant des pathologies pouvant constituer un facteur de risque sur les paramètres étudiés : antécédents psychiatriques ou allergiques, grossesse ou allaitement, affections récentes, prise concomitante de traitements médicamenteux) **Sélection des participants** : faible (volontaires sains) **Classification de l'intervention** : faible (bien définie) **Ecart à l'intervention prévue** : faible (observance moyenne de 99 % évaluée par comptage des bouteilles et des relevés) **Données manquantes** : faible (la cause des abandons est donnée, 2 sujets ayant eu des effets indésirables sont pris en compte mais les paramètres étudiés ne sont pas mesurés chez eux) **Mesures de l'indicateur de santé** : faible (paramètres sanguins/urinaires et ECG mesurés) **Sélection des résultats rapportés** : faible (rien ne laisse penser qu'il y a eu une sélection)

Référence	Type d'étude	Population	Paramètres mesurés	Intervention	Résultats et effets indésirables observés	Risque de biais
Gaullier, 2011	Etude randomisée contrôlée double-aveugle croisé contre placebo	42 volontaires sains (dont 20 femmes et 22 hommes) de plus 65 ans (71 ans en moyenne)	**Paramètres sanguins** : hémoglobine, basophiles, éosinophiles, lymphocytes, monocytes, neutrophiles, plaquettes, leucocytes, ALAT, ASAT, GGT, bilirubine, triglycérides, cholestérol total, HDL-c, LDL-c. **Paramètres des réponses immunologiques :** **- humorale :** IgM, IgG, IgA, complément C3 **- cellulaire :** CD4 +, CD8+, CD3+, CD56+, CD19+ **Paramètres inflammatoires** : cytokines IL-8, IL-10, IL-12, TNF-α, protéine C-réactive **Effets indésirables**	Lentinex™ (β-glucanes à 1 mg/ml), comprimés de 2,5 mg/j versus placebo pendant 6 semaines	Absence de différence significative des paramètres sanguins mesurés. Effets indésirables potentielle-ment imputables au traitement : ballonnement abdominal (n = 1), bouche sèche (n = 1)	**Processus de randomisation** : faible **Ecart à l'intervention prévue** : faible (observance élevée et similaire entre les groupes, mesurée par le comptage des comprimés non pris) **Données manquantes** : modéré (certains n'ont pas respecté le protocole et sont écartés mais pas pour tous les paramètres, des résultats sur les paramètres sanguins sont disponibles pour l'ensemble des participants) **Mesures des indicateurs de santé** : faible (paramètres sanguins mesurés) **Sélection des résultats rapportés** : modéré (8 sujets n'ont pas respecté le protocole et sont exclus sans que la raison soit explicitée)

ALAT = Alanine-amino-transférases, ASAT = Aspartate-amino-transférases ; PAL = phosphatases alcalines ; GGT = Gamma-glutamyl transpeptidases ; HDL-c = HDL-cholestérol ; LDL-c = LDL-cholestérol ; pc = poids corporel ; TSH ; IgM, IgA, IgG = immunoglobulines ; IL = interleukine ; CD = cluster de différenciation ; TNF = *tumor necrosis factor* (facteur de nécrose tumorale) ; ECG = électrocardiogr

Tableau 7 : Cas cliniques liés au shiitaké

Auteur, date, nom du journal, pays	Consommateur (sexe, âge, antécédents et traitements médicaux)	Consommation (nature, contexte, dose, durée)	Effets indésirables
Albuscheit, 2020, EJD, Allemagne	Homme, 64 ans Antécédents et traitements inconnus	Shiitakés **partiellement cuits**	Délai : 1 jour Signes cliniques : Prurit intense, rash érythémateux partiellement linéaire (tronc, membres et front). Gonflement des ganglions lymphatiques et des lèvres. Muqueuses non atteintes. Examens : - biopsie cutanée : dermatite spongiotique avec acanthose, **œdème dermique massif et un infiltrat inflammatoire cellulaire mixte** comprenant des éosinophiles, des mastocytes épars, des lymphocytes et des histiocytes - ***prick-test* et *patch-test* à distance** (2 mois plus tard) : négatif pour shiitaké cuit, **positif pour shiitaké cru** mais au bout de 48h (réaction s'intensifiant à 72h) pour le *prick-test* et de 72 h pour le patch test : **hypersensibilité retardée/allergie de type 4** Evolution/traitements : amélioration en 14 jours sous prednisone per os (80 mg puis diminution de 20 mg /j) pendant 4 j et bétaméthasone topique
Balasuriya, 2021, The national medical journal of India, Inde	Homme, 37 ans Aucun antécédent ni traitement ou pratique à risque/excès	Shiitakés **crus**	Délai : 2 jours Signes cliniques : rash érythémateux linéaire et modérément prurigineux sur la poitrine et le ventre d'abord puis sur les fesses et les cuisses Examens (biologie) : NFS, protéine C-réactive, taux de sédimentation des érythrocytes, transaminases : N Evolution/traitements : le rash s'estompe puis disparait progressivement en 1 semaine sous antihistaminique + dexaméthasone 0,1 % (crème)
Cantero, 2023, Dermatología Argentina, Argentine	Homme, 45 ans VIH depuis 27 ans sans charge virale détectable sous traitements (efavirenz, emtricitabine, fumarate de tenofovir, disoproxil)	Shiitakés **partiellement cuits**	Délai : 1 jour Signes cliniques : dermatose très prurigineuse. Lésions initialement sur le dos des mains puis étendues au tronc (aisselles, poitrine, abdomen, plis inguinaux, cou) et aux membres (mains, avant-bras, dos des pieds). Présence de papules érythémateuses et papulovésiculeuses formant par endroits des plaques linéaires d'aspect flagellé. Absence de lésions des muqueuses. Bon état général. Apyrétique. Diagnostic : dermatite flagellée à shiitaké Evolution/traitements : Amélioration en 2 semaines sous traitement par clobétasol en crème et cétirizine 10 mg par voie orale

Auteur, date, nom du journal, pays	Consommateur (sexe, âge, antécédents et traitements médicaux)	Consommation (nature, contexte, dose, durée)	Effets indésirables
Chu, 2013, MDedge Dermatology, USA	Femme, 46 ans Antécédents et traitements inconnus	Shiitakés séchés réhydratés **cuits**	Délai : 2 jours Signes cliniques : éruption prurigineuse (initialement bras gauche puis tout le corps, visage et cuir chevelu inclus). Urticaire en flagelle (cou, ventre, flancs, bras et jambes). Patiente non dermatographique. Examens : - biologie : N (transaminases, NFS dont éosinophiles) - biopsie : hémorragie cutanée, **infiltrats inflammatoires** au niveau superficiel et au niveau du derme composés de lymphocytes, avec quelques éosinophiles/neutrophiles. Présence d'un dépôt focal de fibrine périvasculaire suggérant une lésion vasculaire sans destruction vasculaire complète Evolution/traitements : Amélioration en 4 semaines (traitements non mentionnés)
	Homme, 46 ans Antécédents et traitements inconnus	Shiitakés **cuits** consommés au restaurant	Délai : 2 jours Signes cliniques : rash prurigineux sur le haut du dos et du cou, plaques urticariennes linéaires disséminées sur la partie supérieure du dos, sur le cou, le ventre et les flancs. Examens (biopsie) : modifications urticariennes et spongiotiques typique d'une **réaction d'hypersensibilité**. Plusieurs petits foyers de spongiose épidermique associés à une exocytose lymphocytaire. **Infiltrats inflammatoires** au niveau interstitiel et au niveau du derme composés d'éosinophiles, de neutrophiles et de cellules mononucléaires Evolution/traitements : amélioration sans traitement en 3 semaines
	Femme, 55 ans Antécédents et traitements inconnus	Shiitakés **crus** consommés ponctuellement dans une salade	Délai : 1 jour Signes cliniques : éruption prurigineuse disséminée initialement sur le dos puis sur la poitrine, les bras et le visage. Comparable à des lésions de grattage sans prurit. Plaques rouges en flagelles sur le dos, la poitrine, les bras et le visage Examens : non renseigné Evolution/traitements : amélioration sans traitement symptomatique, délai de régression non connu.
Corazza, 2015, Journal of European Academy of Dermatology and Venereology, Italie	Homme, 55 ans Antécédents et traitements inconnus	Shiitakés **crus** consommés ponctuellement	Signes cliniques : rash prurigineux en forme de flagelles Examens : - Biopsie : infiltration lymphoplasmocytaire dermique avec éosinophilie - **patch test : positif avec shiitaké séché, réhydraté et cuit à 100°C pendant 15 min** (négatif pour le même test chez 5 volontaires sains); négatif avec shiitaké cuit à 150 °C pendant 15 min Evolution/traitements : résolution sous stéroïdes systémiques
	Homme, 29 ans Antécédents et traitements inconnus	Shiitakés **crus** consommés au restaurant	Délai : < 1 jour Signes cliniques : éruption linéaire dans le dos Examens : **patch test négatif** Evolution/traitements : résolution sous bétaméthasone

Auteur, date, nom du journal, pays	Consommateur (sexe, âge, antécédents et traitements médicaux)	Consommation (nature, contexte, dose, durée)	Effets indésirables
Czarnecka, 2014, Postępy Dermatologii i Alergologii, Allemagne	Homme, 55 ans Diabète de type 2, Hypertension artérielle, traités par metformine, glimépiride et énalapril	Champignons (shiitakés non formellement identifiés, sans précision de cuisson) consommés au restaurant	Délai : 3 jours Signes cliniques : Erythèmes infiltrés sévères extrêmement prurigineux, parallèles, en forme de fouet sur le tronc et les membres supérieurs. Présence de **papulovésicules** sur des érythèmes au niveau des épaules. Examens : - biologie : glucose 10,4 mmol/l, urée 5,2 mmol/l, ALAT 0,8 µmol/l, volume globulaire moyen 83 fl. Electrolytes, paramètres de rétention, ASAT, TSH, protéine C-réactive, NFS : N - biopsie **: Œdème sévère du stratum papillaire,** réaction eczémateuse aiguë lymphocytaire focale (non diffuse) légère, **infiltrat lymphocytaire** périvasculaire superficiel en forme de manchette. Diagnostic : dermatite flagellée à shiitaké Evolution/traitements : Régression en quelques jours sous prednisolone 80 mg/j per os pendant 2 jours et fexofénadine 180 mg 2×/ j pour arrêter les démangeaisons + Mométasone 0.1% en crème 2× /j
de Mendonça, 2015, Anais Brasileiros de Dermatologia, Brésil	Homme, 25 ans Sans antécédent ni traitement	Champignons **crus** consommés ponctuellement dans une salade	Délai : 2 jours Signes cliniques : éruption prurigineuse suivie par l'apparition de lésions cutanées sur les membres et le tronc sous forme de papules linéaires érythémateuses associées à des pétéchies périlésionnelles. Aucune lésion des muqueuses. Examens (biopsie) : compte rendu non rapporté Evolution/traitements : Résolution complète en 10 jours sous antihistaminiques oraux (fexofénadine 180 mg/j) et stéroïdes topiques
Eubanks, 2022, military medecine, USA	Homme, 24 ans Sans antécédent (traitements non précisés)	Champignons **partiellement cuits** (préparés au four à 165°F (~74°C)) pendant quelques jours (plat préparé par le consommateur)	Délai : 4 jours Signes cliniques : prurit intense accompagné d'une éruption érythémateuse coalescente sous forme de stries linéaires de couleur violacée et de plaques, initialement sur le tronc puis s'étendant aux extrémités (flancs, cuisses, jambes et membres supérieurs). Photosensibilité et sensation de brûlure au grattage, pas de douleur, ampoule, saignement, ulcération, vésiculation, bulles, lichénification, pustules, squames, dermographisme (test négatif), dysphagie, faiblesse musculaire, difficulté à marcher, respiration sifflante ou essoufflement. Pas de photophobie ou modifications de la sensation oculaire, pas d'ulcérations des muqueuses ou antécédents éruption similaire. Examens : biopsie réalisée mais résultats non communiqués Evolution/traitements : prise de diphenhydramine (25 mg) et de l'hydrocortisone en topique 1% permettant de soulager le prurit sans améliorer l'éruption cutanée. Puis résolution en 2 semaines sous fexofénadine/triamcinolone en topique (2 fois par jour) et après arrêt de la consommation des champignons
García-Río, 2012	Homme, 38 ans Sans antécédent (traitements non précisés)	Champignons (shiitakés non formellement identifiés, sans précision de cuisson) consommés au restaurant	Délai : 2 jours Signes cliniques : éruption cutanée prurigineuse. Apyrétique. Lésions linéaires formées par le regroupement de micropapules folliculaires et érythémateuses sur le tronc (sauf au milieu du dos que le patient ne peut pas gratter) et les cuisses. Examens : - biopsie : épiderme présentant des foyers de spongiose (vésicule spongiotique à une extrémité de la lésion). Le **derme papillaire présente un œdème** modéré accompagné d'un **infiltrat inflammatoire** (surtout lymphohistiocytaire, éosinophiles dans une moindre mesure) périvasculaire et interstitiel. Evolution/traitements : Résolution en 2 semaines sous corticoïdes et antihistaminiques

Auteur, date, nom du journal, pays	Consommateur (sexe, âge, antécédents et traitements médicaux)	Consommation (nature, contexte, dose, durée)	Effets indésirables
Girard, 2010, Archives of dermatology, France	Femme, 32 ans Sans antécédent (traitements non précisés mais pas de nouveaux traitements)	Champignons (shiitakés non formellement identifiés) **crus** consommés ponctuellement dans un plat	Délai : 1 jour Signes cliniques : éruption prurigineuse intense, papules érythémateuses en forme de flagelles sur les épaules et le tronc. Muqueuses normales, absence de dermographisme. Examens : - biologie : éosinophiles et taux de sédimentation des érythrocytes : N - Biopsie cutanée (papule) : tableau d'une dermatite aiguë typique des toxidermies aux shiitakés avec **œdème du derme papillaire et infiltrat dermique** périvasculaire de lymphocytes et d'histiocytes Diagnostic : dermatite à shiitaké Evolution/traitements : Résolution en 10 jours sous antihistaminiques et crème corticostéroïde.
Gomez, 2021, Oxford Medical Case Reports, USA	Homme, 65 ans Fitzpatrick phototype II, antécédent de carcinome cellules basales Traitements médicaux passés non contributifs	Shiitakés **crus et cuits en mélange** consommés ponctuellement en grande quantité dans le cadre d'un buffet	Délai : 2 jours Signes cliniques : rash prurigineux (provoquant des insomnies pendant 2 jours) initialement sur la poitrine, les extrémités des membres supérieurs et le dos. En lignes notamment dans le dos alors que le **patient dit ne pas pouvoir atteindre** et gratter cette zone de cette manière. Présence de papules Evolution/traitements : ne cédant pas sous diphénhydramine mais résolution en 1 semaine sous stéroïdes topiques (triamcinolone 2 x/j)
Heer, 2020, American Journal of Emergency Medicine, UK	Homme, 46 ans Sans antécédent ni traitement (ni contact récent avec des produits chimiques)	Shiitakés (sans précision de cuisson)	Délai : 2 jours Signes cliniques : rash prurigineux sur les mains, le tronc, le cou, les membres mais pas le visage. Apyrétique. Lésions flagellées sur le tronc et les cuisses. Absence de lésions des muqueuses et articulaires. Examens : sans particularité (détail non rapporté) Evolution/traitements : traité initialement pendant 24 h par hydrocortisone 200 mg en IV et par chlorphénamine 10 mg per os, modification du traitement devant une aggravation de l'érythème : bétaméthasone 0,1 % en topique soulageant les symptômes. Puis fexofénadine 180 mg/j avec une bonne efficacité. Résolution complète sous 2 semaines.

Auteur, date, nom du journal, pays	Consommateur (sexe, âge, antécédents et traitements médicaux)	Consommation (nature, contexte, dose, durée)	Effets indésirables
Hérault, 2010, Annales de dermatologie et de vénéréologie, France	Femme, 78 ans Arythmie complète par fibrillation auriculaire chronique, thrombose veineuse profonde avec embolie pulmonaire survenue neuf mois auparavant Traitement depuis plus de 5 ans par flécaïnide, acide alginique, oméprazole, anétholtrithione, rutoside et mélilot, sans modification récente	Shiitaké **crus** consommés en grande quantité	Délai : 2 jours Signes cliniques : éruption papuleuse extrêmement prurigineuse. Présence de micropapules érythémateuses, certaines discrètement purpuriques aux extrémités, disséminées sur le tronc, les membres inférieurs, les avant-bras, le décolleté et la nuque. Sur les avant-bras, le décolleté et le dos, les papules étaient regroupées de façon linéaire sur un fond érythémateux, formant une dermatose flagellée pouvant être confondue avec un dermographisme lors d'un examen rapide. Le prurit féroce, insomniant. Présence d'un érythème prurigineux du visage et du cuir chevelu. Le reste de l'examen clinique était normal. Episode de diarrhée la veille de l'éruption. Examens : - hémogramme normal, sans hyperéosinophilie, absence de syndrome inflammatoire ou d'anomalie hépatique ou rénale - biopsie cutanée : aspect de dermatose eczématiforme peu spécifique, avec spongiose épidermique et **œdème du derme papillaire.** Evolution/traitements : traitement par dermocorticoïdes permettant une guérison des lésions en une semaine
Ito, 2020, Allergology International 69	Femme, 18 ans Episodes récurrents d'œdèmes de Quincke, urticaire après chaque ingestion de shiitaké, maïtaké et Shimeji, pas d'antécédent d'asthme ou pneumopathie d'hypersensibilité relative à un antigène fongique	Champignons (shiitakés non formellement identifiés avant le test allergologique, sans précision de cuisson) consommés ponctuellement dans un plat de pâtes et boulettes	Signes cliniques : anaphylaxie sévère Examens : -*Prick-by-prick test* : Maïtake : 8 x 8 mm (+3) ; Shiitake : 4 x 4 mm (+2) ; Shimeji : 5 x 4 mm (+2) ; Shiitake allergen : 14 x 10 mm (+3). Control 9 x 7 mm après 15 min. Négatifs chez 2 volontaires sains -Test immuno-histochimique (SDS-PAGE + immunoblotting) : protéines crues ou bouillies issus des 3 champignons mises en présence d'IgE : détection d'antigène pour les protéines crues et cuites. Aucun de ces antigènes détectés chez un contrôle sain. Diagnostic : allergie aux 3 espèces de champignons. Shiitaké et Shimeji sont résistants à la chaleur (70°, 10min), décomposition à la chaleur pour maïtaké

Auteur, date, nom du journal, pays	Consommateur (sexe, âge, antécédents et traitements médicaux)	Consommation (nature, contexte, dose, durée)	Effets indésirables
Kopp, 2009, Clinical and Experimental Dermatology	Homme, 52 ans Antécédents et traitements inconnus	Shitakés **crus** consommés quotidiennement pendant 2 semaines	Délai : 2 semaines Signes cliniques : papules érythémateuses généralisées et papulovésicules avec accentuation sur les avant-bras, les mains et jambes. Présences de **vésicules hémorragiques** sur les jambes. Papules par endroit disposées en ligne/flagelle. Examen des muqueuses retrouve une légère **stomatite et une injection des conjonctives. Fièvre jusqu'à 37,9 C et mal-être général.** Examens : -Biologie : **leucocytose** (9,35.10^9/L ; normal 4-9.10^9/L), relative **neutrophilie** (76 % ; normal 50-75), **augmentation totale IgE sériques** (184 kU/L ; normal < 100) et anticorps IgE aux acariens de la poussière domestique (3,35 kU/L ; normal < 0,35). Protéine C-réactive, lipides sériques, paramètres hépatiques et rénaux : N -Biopsie : spongiose de l'épiderme, **œdème du derme, infiltrat lymphohistiocytaire** périvasculaire et périannexal avec des foyers d'éosinophiles -*Prick-to-prick test* et tests de grattage avec des shiitake crus : négatif après 20 minutes, positif au bout de 24 heures, pic à 72 h pendant 1 semaine. Patch-test négatifs avec champignons crus et cuits. Tests contrôles négatifs effectués chez 20 sujets non exposés préalablement. Evolution/traitements : résolution complète en 9 jours sous méthylprednisolone *per os* et l'arrêt de conso. Bonne tolérance des shiitakés cuits
Lippert, 2003, Bristish journal of Dermatology	Homme, 45 ans Antécédents et traitements inconnus	Shiitakés **cuits** préparés par le consommateur	Délai : Non renseigné Signes cliniques : **conjonctivite** et papules sur le visage. Prurit intense Examens : pas de troubles auto-immuns ou de photodermatose. *Prick-test* cutané : cercle de 4 mm, papules à 24h suivies par des éruptions de vésicules. Après 48-72 h infiltration, papules et vésicules. Evolutions/traitements : Résolution en 1-2 semaines
	Femme, 54 ans Antécédents et traitements inconnus	Shiitakés **crus** (première consommation crue, cultivés par la consommatrice pendant 2 ans)	Délai : 2 jours Signes cliniques : lésions papuleuses surtout sur le visage et sur les extrémités. Papules alignées en flagelles. Prurit intense Examens : pas de troubles auto-immuns ou de photodermatose. -*prick-test* cutané : négatif -biopsie cutanée : dermatite aiguë avec une spongiose de l'épiderme, un **œdème papillaire du derme et un infiltrat cellulaire mixte** Evolutions/traitements : Résolution en 1-2 semaines
	Homme, 46 ans Antécédents et traitements inconnus	Shiitakés **crus** (déjà consommé cuits par le consommateur sans effet indésirable)	Signes cliniques : papules érythémateuses linéaires sur le visage, le tronc et les extrémités. Prurit intense Examens (sans précision) : négatifs Evolutions/traitements : Résolution en 1-2 semaines
Lapresta, 2011, Dermatology Online Journal, Espagne	Femme, 50 ans Sans antécédent, traitements inconnus	Shiitakés (sans précision de cuisson) consommés au restaurant	Délai : quelques jours Signes cliniques : éruption prurigineuse au niveau du tronc, des extrémités, régions rétro-auriculaires. Présence de papules érythémateuses linéaires. Absence de lésions des muqueuses. Apyrétique. Pas de troubles respiratoires. Evolution/traitements : résolution complète en une semaine sous corticoïdes topiques et antihistaminiques,

Auteur, date, nom du journal, pays	Consommateur (sexe, âge, antécédents et traitements médicaux)	Consommation (nature, contexte, dose, durée)	Effets indésirables
Le Ru, 2011, Nouvelles dermatologiques, France	Homme, 33 ans Sportif de haut niveau Aucun traitement	Shiitakés (sans précision de cuisson) consommés ponctuellement en **grande quantité**	Délai : 1 jour Signes cliniques : éruption urticarienne diffuse très prurigineuse prenant un aspect flagellé sur le tronc accompagné d'un **œdème majeur des organes génitaux.** Majoration en 24h avec atteinte du visage et des mains. Apparition de micropustules sur les plis. **Polyadénopathie cervicale axillaire et inguinale fébrile.** Examens : - biologie : protéine C-réactive à 55, **hyperleucocytose à 21,6 G/L**, lymphocytose atypique, **hyperéosinophilie à 2,79 G/l**, **augmentation des LDH** à 594 (N<380), protéinurie à 0,4 g/L avec fonction rénale normale, taux de prothrombine 60 % (N > 70), **taux de transaminases multiplié par 10** en 24h - sérologies : HHV6, CMV et EBV en faveur d'une immunité ancienne (PCR négatives), sérologie *Mycoplasma pneumoniae* négative - biopsie : épiderme spongiotique, nécroses kératinocytaires, **infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire, œdème du derme papillaire.** - imagerie : radiographie pulmonaire normale Diagnostic : **toxidermatose sévère à type de DRESS syndrome** Evolution/traitements : corticothérapie mise en place, évolution favorable marquée par des rechutes lors de la dégression posologique, 6 mois après le patient présente toujours un dermographisme et diminution des performances sportives
Luber, 2015, Dermatology Online Journal, USA	Femme, 84 ans Pas d'antécédent en lien avec l'effet rapporté, traitements inconnus	Shiitakés **partiellement cuits** consommés ponctuellement au restaurant	Délai : 1 jour Signes cliniques : rash cutané prurigineux sur le cou, le tronc et les extrémités, plaques légèrement œdémateuses, érythémateuses et non blanchissantes, présentant des motifs arciformes et linéaires, disposées en stries parallèles sur les épaules, le cou et la jambe gauche. Pétéchies éparses sur les extrémités à proximité des plaques. Lésions flagellées au niveau des épaules, cou, jambe gauche ; pétéchies éparses au niveau des plaques. Evolution/traitements : méthylprednisolone pendant 3 jours sans amélioration, évolution inconnue

Auteur, date, nom du journal, pays	Consommateur (sexe, âge, antécédents et traitements médicaux)	Consommation (nature, contexte, dose, durée)	Effets indésirables
McNally, 2016, MJA, Australie	Femme, 55 ans Sans antécédent ni traitement	Shiitakés **frais** (sans précision sur la cuisson) consommés ponctuellement dans un plat	Délai : 12 heures Signes cliniques : prurit diffus, rash en flagelles. Multiples papules érythémateuses en lignes au niveau du tronc, membres, front et cuir chevelu Diagnostic : dermatite flagellée Evolution/traitements : pas d'amélioration consécutive à la prescription de bétaméthasone dipropionate 0,05% en topique ; résolution en 3 semaines
	Homme, 30 ans Sans antécédent ni traitement	Shiitakés **peu cuits** consommés ponctuellement	Délai : une nuit Signes cliniques : éruption érythémateuse linéaire, picotements péri-oraux, pharyngite. Multiples papules érythémateuses au niveau du tronc et du front. Absence de lésions au milieu du dos (hors de portée du patient) Diagnostic : dermatite flagellée Evolution/traitements : 10 mg de cétirizine orale sans réponse, résolution complète sans traitement
	Homme, 44 ans Hypercholestérolémie, maladie cardiaque ischémique, rosacée, traitements inconnus	Shiitakés **crus** consommés ponctuellement	Délai : une nuit Signes cliniques : érythème (bras puis tronc, menton et cuir chevelu) Examens (biologie) : NFS normale, protéine C-réactive, paramètres biochimiques normaux Diagnostic : dermatite flagellée Evolution/traitements : 25 mg de prednisolone et bétaméthasone topique 0,02 %, résolution en 10 jours avec une légère hyperpigmentation
Mills, 2020, Am. J. Trop. Med. Hyg., UK	Femme, 30 ans Dermatite atopique bien contrôlée, récentes piqures d'arthropodes, traitements inconnus	Shiitakés (sans précision sur la cuisson) consommés ponctuellement dans la rue	Délai : 2 jours Signes cliniques : rash prurigineux diffus, érythème linéaire sur le torse et les membres. Papules érythémateuses sur les mains, les jambes et les pieds. Pas de dermographisme. Apyrétique. Examens : - biologie : éosinophilie et protéine C-réactive normales, sérologies infectieuses négatives (VIH, syphilis, antistreptolysine O) Diagnostic : dermatite flagellée Evolution/traitements : prednisolone orale (30 mg/j pendant 5 jours) avec résolution complète

Auteur, date, nom du journal, pays	Consommateur (sexe, âge, antécédents et traitements médicaux)	Consommation (nature, contexte, dose, durée)	Effets indésirables
Mulhall, 2020, The journal of Emergency Medicine, USA	Femme, 36 ans Sans antécédent en dehors d'un épisode infectieux ou viral concomitant (fièvre à 38,6 ° C, céphalées, pharyngite, toux), aucun traitement	Champignons (shiitakés non formellement identifiés) **crus** consommés ponctuellement dans une salade. Consommation quatre semaines plus tôt de plats locaux à Séoul contenant des champignons shiitakés.	Délai : 2 jours Signes cliniques : efflorescence morbilliforme prurigineuse sous forme de lésions flagellées localisées sur le tronc. Apyrétique. Rash érythémateux diffus avec de petites vésicules et pétéchies, plus prononcées sur le bas ventre, les fesses et les cuisses, se propageant ensuite au visage, au cuir chevelu, aux paupières et aux extrémités. Absence de lésions initiales sur les paumes, la plante des pieds et les **muqueuses mais atteinte de ces zones** (y compris le palais) et progression de l'exanthème et des pétéchies **au 2e jour d'hospitalisation** Examens : - Biopsie : inflammation périvasculaire superficielle de lymphocytes et d'histiocytes avec de rares éosinophiles. Changements focaux de l'interface vacuolaire le long de la jonction dermo-épidermique - Sérologies : pas d'infection Diagnostic : dermatite flagellée Evolution/traitements : Résolution en quelques semaines sous antihistaminiques, paracétamol et stéroïdes topiques
Nakamura, 1992, Contact Dermatitis, Japon	51 patients : 81 % d'hommes, 19 % femmes, Age moyen 47,9 ans (entre 15 et 76) Antécédents et traitements inconnus	Shiitaké **crus ou partiellement cuits** consommés ponctuellement	Délai : 1 à 2 jours Signes cliniques : dermatite flagellée systématiquement sur le tronc et, de fréquence décroissante, sur les extrémités, le cou, le visage, la tête. Pas d'atteinte des muqueuses ou digestive. Examens (biologie) : Augmentation des ALAT et ALAT (n = 4). Evolution/traitements : en moyenne résolution en 8,5 jours (entre 2 jours et 2 semaines), 2 patients à plus de 30 jours
Rojas-Mejia, 2020, Revista Alergia Mexico, Colombie	Femme, 49 ans Hypothyroïdie non traitée	Shiitakés **partiellement cuits** consommés ponctuellement	Délai : 2 jours Signes cliniques : prurit intense, lésions flagellées (tronc), érythème (visage) sans atteinte des muqueuses. Apyrétique. Pas de dermographisme. Examens (hémogramme, profil rhumatologique, réactifs de la phase aiguë, paramètres de la fonction rénale et hépatique) : normaux Evolution/traitements : antihistaminiques et corticostéroïdes topiques sans effet puis amélioration complète sans hyperpigmentation résiduelle sous stéroïdes oraux.
Romero-Sanchez, 2023, Revue française d'allergologie, France	Homme, 36 ans Sans antécédents et traitements inconnus	Shiitakés **partiellement cuits** (2 premières ingestions sans précision, puis au restaurant puis accompagnant des œufs brouillés	Délai **: immédiat** Signes cliniques : prurit oral lors des 2 premiers épisodes. Lors de la 3e exposition, il a eu une démangeaison **oropharyngée,** un prurit des paumes, un érythème et une urticaire généralisée (tout comme lors de la 4e ingestion). Examens : ***prick-test* cutané positif ; *prick-to-prick* test positif avec des shiitaké crus. Hypersensibilité à IgE (IgE sérique à 17,9 UI/mL) confirmée par un test immunologique.** Diagnostic : **urticaire généralisée** Evolution/traitements : traitement parentéral par méthylprednisolone 40 mg et dexchlorphéniramine 5 mg avec une bonne réponse

Auteur, date, nom du journal, pays	Consommateur (sexe, âge, antécédents et traitements médicaux)	Consommation (nature, contexte, dose, durée)	Effets indésirables
Soriano, 2017, Dermatology Online Journal, UK	Homme, 35 ans Sans antécédent ni traitement	Shiitakés **marinés** consommés ponctuellement au restaurant	Délai : 6 jours Signes cliniques : lésions flagellées formant des plaques érythémateuses sur le torse et les membres. Pas d'atteintes des muqueuses, dermographisme ou cloques. Evolution/traitements : corticostéroïdes en crème; résolution 1 à 3 semaine
Lee, 2020, Journal of Education and Teaching in Emergency Medicine, USA	Femme, 23 ans Sans antécédent ni traitement	Shiitakés (sans précision de cuisson) consommés ponctuellement	Délai : 1 jour Signes cliniques : lésions flagellées et rash pruritique dans le dos. Examen d'entrée normal pas de fièvre, 102/71 mmHg, 67 battements/min, SpO_2 99 % en air ambiant. Présence de papules érythémateuses linéaires sur le haut et le bas du dos. Evolution/traitements : diphénhydramine, méthylprednisolone et crème d'hydrocortisone-clotrimazole ; intensification des symptômes puis régression en 3 semaines
Ogino and al, 2022, Journal of Investigation in Allergy and Clinical Immunology, Japan	Homme, 21 ans Episodes récurrents depuis 7 ans d'allergie après consommation de : champignons (*Lentinula edodes, Grifola frondosa, Hypsizygus marmoreus, Pleurotus eryngii*), asthme et dermatite atopique depuis l'âge de 10-12 ans Traitements inconnus	**Shiitakés (*Lentinula edodes*)**, **Maïtaké (*Grifola frondosa*),** hêtre brun (*Hypsizygus marmoreus*), trompette royale (*Pleurotus eryngii*) sans précision sur la cuisson, consommés dans un contexte alimentaire où ces champignons sont consommés régulièrement depuis 7 ans.	Délai : immédiat Signes cliniques : démangeaisons, toux, bouche et gorge irritées. - biologie : taux d'IgE à 457,0 UI/mL et IgE spécifiques de cèdre du Japon (valeur de l'index à 15,63), cyprès du Japon (8,76), fléole des prés (12,65), dactyle (16,78), poussière domestique (4,32), *Dermatophagoides pteronyssinus* (5,50) et crevettes (0,53). Dans ce test, des IgE spécifiques à l'*Alternaria* (0,48) et des IgE spécifiques à l'*Aspergillus* (0,33) ont été détectées au niveau suspect (valeur de l'indice <0,50). - *Prick-to-prick test* : a montré une taille de papule de 8×7 mm avec 10 mg/mL d'histamine, 1×1 mm avec une solution saline, 5×5 mm (2+) avec *Lentinula edodes* cru, 5×5 mm (2+) avec un bouillon de *Lentinula edodes*, 8×9 mm (3+) avec *Hypsizygus marmoreus* cru, 12×7 mm (3+) avec *Grifola frondosa* cru, 10×7 mm (3+) avec *Flammulina velutipes* cru, et 0×0 mm (-) avec *Auricularia auricula-judae* cru. - Test immuno-histochimique (SDS-PAGE + immunoblotting) : identification des protéines ribosomales S8 et S15a comme allergènes pour le shiitaké *et Pleurotus eryngii* respectivement. Mise en évidence d'une réaction croisée entre ces deux champignons. Pas de données sur les deux autres champignons testés *Hypsizygus marmoreus* et *Grifola frondosa.* Evolution/traitements : résolution spontanée en 30-60 minutes
Tarvainen, 1991, Shiitake mushroom allergy and toxicodermia (**Cas 2),** Finlande	Homme, 44 ans Antécédents et traitements inconnus	Shiitakés **crus** consommés ponctuellement	Délai : 1 jour Signes cliniques : démangeaisons, dermatite vésiculaire et papulaires au niveau du cuir chevelu, **œdème du visage**, J+2 dermatite étendue au tronc et extrémités, **fièvre (38,2°C) pendant 3 jours** Examens : - biologie : **taux d'IgE élevé (> 1000 UI/L)** - *Prick-test* : patchs allergènes standards et shiitaké négatifs. ***Prick-test* initialement négatif puis papule de 5 mm après 48 h et jusqu'à 96h** Evolution/traitements : crème corticostéroïdes, régression des symptômes en 8 semaines.

ANNEXE 5 : TABLEAUX DES ETUDES RETENUES CONCERNANT LE REISHI

Tableau 8 : Etudes de toxicité aiguë liées au reishi

Référence	Composé	Conditions expérimentales	Paramètres mesurés	Résultats	Biais
Smina, 2011	Extrait éthanolique de *Ganoderma lucidum* (Fr.) P. Karst (Inde) riche en triterpènes totaux	**Modèle animal :** 24 souris Swiss albino **Protocole :** 6 / groupe **Durée** : 1 prise unique, observations pendant 14 j **Doses** : 1000, 2500, 5000 mg/kg pc (administrées dans de l'huile de tournesol) **Comparateur** : huile de tournesol (250 µL)	**Mortalité** **Poids :** modification du poids corporel **Clinique :** modifications cliniques et comportementales (diarrhées, raideur, troubles neuromusculaires et autres effets indésirables)	Pas de décès. Aucun changement clinique ou comportemental. Pas d'effet toxique même à la plus forte dose.	Extrait insuffisamment caractérisé (composition inconnue, doute sur l'identification exacte du champignon du fait de sa provenance[29]) Sexe et âge des animaux non précisés
Zhang, 2016	Extrait éthanolique de sporophores de *Ganoderma lucidum*	**Modèle animal :** souris Kunming (nombre total non rapporté) âgées de 8 semaines **Protocole :** division par sexe et par doses **Durée** : administration unique et observation pendant 14 j **Doses** : 500, 2500 et 5000 mg/kg pc (gavage) **Comparateur** : solution saline	**Mortalité** **Clinique :** Changements comportementaux (irritation, manque de sommeil, stress respiratoire, anomalie moteur, catalepsie, etc.)	Pas de décès. Aucun changement clinique ou comportemental.	Extrait insuffisamment caractérisé (dénomination et composition inconnus) Nombre d'animaux non précisé. Biais potentiel lié au choix du comparateur.

Tableau 9 : Etudes de toxicité subaiguë liées au reishi

Référence	Composé	Conditions expérimentales	Paramètres mesurés	Résultats	Biais
Smina, 2011	Extrait éthanolique de *Ganoderma lucidum* (Fr.) P. Karst Inde) riche en triterpènes totaux	**Modèle animal :** 30 souris Swiss Albino **Protocole :** 6 par groupe **Durée** : 30 j **Doses** : 100, 250, 500 mg/kg pc/j (voie orale, sans précision) **Comparateur** : huile de tournesol (250 µL) ou eau distillée	**Mortalité** **Poids :** modification du poids corporel **Clinique** : modifications cliniques et comportementales (diarrhées, raideur, troubles neuromusculaires et autres effets indésirables) **Paramètres hématologiques** : Hémoglobine, numération de leucocytes **Paramètres hépatiques** : ASAT, ALAT, PAL **Paramètres rénaux :** urée, créatinine **Histopathologies rénale et hépatique**	Pas de décès. Aucun changement clinique ou comportemental. Aucune modification des paramètres étudiés (poids, paramètres hématologiques, hépatiques et rénaux)	Extrait insuffisamment caractérisé (composition inconnue, doute sur l'identification exacte du champignon[28]) Sexe des animaux non précisé Faible nombre d'animaux par groupe[30]
Zhang, 2016	Extrait éthanolique de sporophores de *Ganoderma lucidum*	**Modèle animal** : 80 rats Wistar **Protocole** : 10 rats par sexe et par dose **Durée** : 28 j **Doses** : 2, 4 et 8 g/kg pc/j (gavage) **Comparateur** : solution saline	**Poids et prise alimentaires** **Taux d'absorption alimentaire** **Paramètres hématologiques** : numération des globules blancs et rouges, niveaux d'hémoglobine **Paramètres biochimiques :** ASAT et ALAT, taux d'azote uréique, créatinine, cholestérol, triglycérides, glucose, albuminémie. **Poids des organes** : foie, rate et reins	Pas de différence significative de poids, de l'absorption alimentaire, des paramètres hématologiques et biochimiques	Extrait insuffisamment caractérisé (source et procédés inconnus)
Meneses, 2023	Extrait hydroalcolique à 32% v/v de *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst. souche CP-145 (source : arbre mort au Mexique à 2300 m d'altitude) et cultivés sur 2 substrats GL1 (contrôle) et GL2 (avec acide salicylique)	**Modèle animal :** 60 rats Wistar **Protocole :** 3 rats par sexe par dose et substrat (6 par groupe) **Durée** : 4 semaines **Doses :** 300, 1000, 2000 et 5000 mg/kg de nourriture **Comparateur :** alimentation seule	Mortalité et modifications cliniques et comportementales Prise alimentaire, prise de poids et poids des organes Paramètres sériques : cholestérol total, glucose, LDL-c, HDL-c, protéine C-réactive, triglycérides, ALAT, ASAT, créatine, urée Paramètres urinaires : glucose, azote uréique, créatinine, albumine, rapport albumine/créatinine Analyse histopathologique Biomarqueurs des lésions et de l'inflammation (KIM-1/TIM-1, TLR4, protéines NF-κB; IL-1β, TNF-α, IL-6 gènes) Biomarqueurs de l'expression de gènes liés au métabolisme du cholestérol	Pas de décès. Aucun changement clinique. Aucune modification de poids, poids des organes, biomarqueurs de lésions et d'inflammation dans le foie et les reins et de l'expression de gènes liés au métabolisme du cholestérol. Variations (LDL-c, ASAT, ALAT, glucosurie, azote uréique, créatinémie et albuminurie, HDL-c, créatininurie) non dose dépendantes.	Champignon mal identifié ne correspondant pas à *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst. Faible nombre d'animaux par groupe[30]

ALAT = Alanine-Amino-Transférases, ASAT = Aspartate-Amino-Transférases ; PAL = phosphatases alcalines ; HDL-c = HDL-cholestérol ; LDL-c = LDL-cholestérol ; pc = poids corporel

[30] 10 animaux par sexe et par dose sont requis (Ligne directrice OCDE n° 407 du 25 juin 2025 – Toxicité orale à doses répétées – pendant 28 jours sur les rongeurs)

Tableau 10 : Etudes de toxicité subchronique liées au reishi

Référence	Composé	Conditions expérimentales	Paramètres mesurés	Résultats	Biais
Chen, 2011	β-glucane standardisé et de pureté élevée, issu de *Ganoderma lucidum*	**Modèle animal** : 96 rats Sprague-Dawley **Protocole** : essai randomisé contre placebo, 12 animaux par groupe et par sexe **Durée** : 90 jours **Doses** : 500, 1000 et 2000 mg/kg pc/j (gavage) **Comparateur** : eau stérile	**Observations cliniques :** mortalité, morbidité, contrôle ophtalmologique **Poids, prise de poids et consommation alimentaire** **Analyses biologiques :** - **Hématologie** : numération hématies, leucocytes et plaquettes, hémoglobine, hématocrite, volume globulaire moyen, teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, numération des neutrophiles, des éosinophiles, des basophiles, des monocytes et des lymphocytes, temps de thromboplastine partielle activée et taux de prothrombine. - **Biochimie** : amylase, albumine, PAL, bilirubine totale, ASAT, ALAT, GGT, protéines totales, créatinine, azote uréique sanguin, cholestérol total, triglycérides, créatine kinase, chlorure, sodium, potassium, glucose, calcium et phosphore. - **Autopsie macroscopique** : examen de la surface externe du corps, des cavités thoraciques et abdominales, les intestins et les organes viscéraux. **- Histopathologie**	Aucun changement clinique ou comportemental. Aucun effet sur les paramètres hématologiques, biochimiques, urinaires étudiés ni sur le poids des organes. Aucune anomalie décelée à l'autopsie macroscopique et à l'examen histopathologique.	Le nom exact du champignon dont est issu l'extrait n'est pas rapporté. Le poids et l'âge des animaux n'est pas rapporté.
Wihastuti, 2014 Wihastuti, 2016	Complexe polysaccharide-peptide de *Ganoderma lucidum*	**Modèle animal** : 80 rats Wistar, mâles et femelles, âgés de 6 semaines, 100-150 g **Protocole** : 5 rats par sexe et par groupe **Durée** : 90 jours **Doses** : 300, 600 et 1200 mg/kg/j (gavage) **Comparateur** : témoin négatif non précisé	**Paramètres hépatiques** : ASAT, ALAT, PAL **Histopathologie hépatique** Cholestérol total, LDL-c, HDL-c, triglycérides, rapport nombre de hématies/plaquettes, nombre de leucocytes	Pas de différence significative des paramètres sanguins et hépatiques ni de la fonction hépatique	Absence d'analyse statistique sur les dénombrements de cellules, nature du témoin négatif inconnue, extrait mal caractérisé. Peu d'animaux par groupe[31]

PAL = phosphatases alcalines ; ALAT = Alanine-amino-transférases ; ASAT = Aspartate-amino-transférases ; GGT = Gamma- glutamyl transpeptidases ; HDL-c = HDL-cholestérol ; LDL-c = LDL-cholestérol ; pc = poids corporel.

[31] 12 animaux par sexe et par dose sont requis (Ligne directrice OCDE n°408 du 25 juin 2025 – Toxicité orale à doses répétées – rongeurs – 90 jours.)

Tableau 11 : Etudes de toxicité chronique liées au reishi

Référence	Composé	Conditions expérimentales	Paramètres étudiés	Résultats	Biais
Xia, 2023	Spores de *Ganoderma lucidum* (Leyss. Ex Fr.) Karst. (Lingzhi or Reishi) sans sporoderme	**Modèle animal :** 160 rats Sprague-Dawley **Protocole :** 40 rats par groupe de dose et de sexe **Durée** : 26 semaines, suivies d'une période de récupération de 4 semaines avant la mise à mort **Doses** : 0,4, 1,2 et 4 g/kg pc/j (gavage) **Comparateur** : eau pure	**Mortalité** **Observations ophtalmiques** **Poids et consommation alimentaire** **Paramètres hématologiques :** taux de prothrombine, fibrinogènes, temps de thromboplastine partielle activée, numération hématies, leucocytes et plaquettes, % réticulocytes **Paramètres biochimiques et urinaires :** ASAT, ALAT, taux de prothrombine, albumine, protéines totales, PAL, glycémie, urée, créatinine, cholestérol total, triglycérides, créatine kinase, calcium, sodium, potassium, chlorure, bilirubine totale **Paramètres immunologiques :** IgG, C3, C4, CD3+, CD8+, CD4+ **Poids et analyses histopathologique des organes :** cerveau, cœur, rein, rate, thymus.	Aucun changement clinique ou comportemental. Pas de décès. Aucune modification du poids corporel, du poids des organes, aucune anomalie histopathologique, aucune anomalie ophtalmique. Différences des paramètres hématologiques et biochimiques et urinaires de faible amplitude, sans effet-dose, non durables ou non retrouvées à l'examen histopathologique. Augmentation de la concentration en IgG comparée à celle du groupe témoin à l'issue de l'intervention (effet pharmacologique). **NOAEL = 4 g/kg pc /j**	Procédé obtention de l'extrait insuffisamment décrit. Doute quant à l'identification du champignon dans la mesure où le nom du découvreur n'est pas correct.

ALAT = Alanine-amino-transférases ; ASAT = Aspartate-amino-transférases ; PAL = phosphatases alcalines ; Ig = immunoglobuline ; CD = cluster de différenciation ; pc = poids corporel

Tableau 12 : Etudes de génotoxicité liées au reishi

Référence	Composé	Conditions expérimentales	Paramètres mesurés	Résultats	Biais
Wachtel-Galor, 2004	Préparation commerciale d'extrait de *Ganoderma lucidum* (sous forme de poudre encapsulée)	**Lignées cellulaires :** leucocytes humains prélevés chez 18 volontaires sains recevant pendant 4 semaines l'extrait de champignon ou le placebo **Test :** test des comètes **Doses :** 1,44 g/j **Comparateur :** placebo	**Pourcentage d'ADN de queue**	Pas de différence avec le témoin négatif	Origine du champignon inconnue, taxonomie incomplète, procédé insuffisamment décrit.
Chen, 2011	β-glucane standardisé et de pureté élevée, issu de *Ganoderma lucidum*	**Lignées cellulaires :** *Salmonella typhimurium* souches TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 **Test :** test de mutation reverse avec et sans fraction métabolique **Nombre de réplicats :** 3 **Doses testées** : 0,313 ; 0,625 ; 1,25 ; 2,5 et 5 mg/boîte **Comparateur** : témoins négatif (milieu) et positifs (mitomycine C et benzopyrène)	**Nombre de colonies mutantes**	Pas de différence du nombre de colonies mutantes	Origine du champignon inconnue, taxonomie incomplète, procédé insuffisamment décrit.
		Lignées cellulaires : cellules ovariennes de hamster chinois (CHO-K1) **Test** : test d'aberrations chromosomiques avec et sans fraction métabolique (OCDE 473) **Nombre de réplicats :** 2 **Doses testées** : 0,313 ; 0,625 ; 1,25 ; 2,5 et 5 mg/mL **Comparateur** : témoins négatif (milieu) et positifs (mitomycine C et benzopyrène)	**Nombre d'aberrations chromosomiques**	Absence d'aberrations chromosomiques	Résultats des observations des aberrations chromosomiques non fournis
		Modèle animal : Souris CD-1 (ICR) de 6 semaines **Protocole :** 5 souris par sexe et par groupe (*per os*) **Test :** Test du micronoyau des érythrocytes (OCDE 474) **Doses** : 1250, 2500 et 5000 mg/kg pc **Comparateur** : témoins négatif (eau stérile) et positif (cyclophosphamide par voie intrapéritonéale)	**Pourcentage d'érythrocytes polychromatiques** **Fréquence de micronoyaux**	Pas de différence de pourcentage d'érythrocytes ni de fréquence des micronoyaux	

Référence	Composé	Conditions expérimentales	Paramètres mesurés	Résultats	Biais
Zhang, 2016	Extrait hydroalcoolique de sporophores de *Ganorderma lucidum* riche en polysacccharides	**Lignées cellulaires testées :** *Salmonella typhimurium* souches TA97, TA98, TA100, TA102 **Test** : test d'Ames avec ou sans activateur métabolique **Dose :** 250, 500, 1000, 2500 et 5000 µg/boîte **Comparateur :** témoins négatifs (sans traitement, eau déminéralisée) et positifs (atébrine, daunurubicine, azide de sodium, mitomycine ou 2-acétylaminofluorène)	**Nombre de colonies mutantes**	Pas de différence du nombre de colonies mutantes	Absence de biais
		Modèle animal : 50 souris Kunming **Protocole :** 5 souris par sexe et par dose (gavage pendant 2 j) **Test** : micronoyau d'érythrocytes polychromatiques micronucléés et aberrations chromosomiques (souris mâles) **Doses :** 2,5 ; 5 et 10 g/kg pc/j **Comparateur :** témoins négatif (solution saline) et positif (cyclophosphamide)	**Nombre de micronoyaux** **Nombre d'aberrations chromosomiques**	Pas de différence sur les micronoyaux et des aberrations chromosomiques	Origine du champignon inconnue, taxonomie incomplète. Aucun contrôle toxicocinétique n'a été réalisé
Ergun, 2017	Extrait sec aqueux de *Ganoderma lucidum*	**Lignées cellulaires :** *Salmonella typhimurium* souches TA100 et TA98 **Test :** test d'Ames avec ou sans activateur métabolique **Doses** : 0,16, 0,31, 0,63, 1,25, 2,5 et 5 mg/ml **Comparateur** : témoin négatif (non traité)	**Nombre de colonies mutantes**	Pas de différence du nombre de colonies mutantes TA100 **Nombre de colonies TA98 mutantes : augmentation avec activateur métabolique à 5 mg/ml (la plus forte dose)**	Origine du champignon inconnue, taxonomie incomplète, procédé insuffisamment décrit. Seules deux souches ont été testées
De Mendonça, 2023,	Extrait sec de sporophores de *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst. (solvant : diméthylsulfoxide)	**Lignées cellulaires :** lymphocytes humains issus du sang de volontaires sains **Test :** test du micronoyau **Doses :** 5, 10, 20, 40 µg/mL Comparateur : **-contrôle positif :** méthyl méthanesulfonate **-contrôle négatif :** non traité	**Pourcentage de micronoyaux, de ponts nucléopasmiques, de bourgeons nucléaires**	Pas de différence du nombre de micronoyaux, de ponts nucléoplasmiques et de bourgeons nucléaires.	L'ensemble du matériel et méthode n'est pas présenté. Il y a un écart entre la dénomination taxonomique attribuée par les auteurs et celle décrite dans la partie matériel et méthode où il s'agit de *Ganoderma lucidum* sans précision
		Lignées cellulaires : lymphocytes humains issus du sang de volontaires sains **Test** : test des comètes **Doses** : 5, 10, 20, 40 µg/mL **Comparateur :** -contrôle positif : méthyl méthanesulfonate -contrôle négatif : non traité	**Classes et indice de dommage**	**Génotoxicité à la dose de 40 µg/mL** : augmentation des dommages de l'ADN (augmentation du nombre de cellules atteintes, augmentation de l'indice de dommage)	

NB : en orange : les études *in vitro* ; En vert : les études *in vivo*.

MTT : bromure de 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5 diphényl tétrazolium

Tableau 13 : Etudes de reprotoxicité et de toxicité pour le développement liées au reishi

Référence	Composé	Conditions expérimentales	Paramètres mesurés	Résultats	Biais
Zhang, 2016	Extrait éthanolique de sporophores de *Ganoderma lucidum*	**Modèle animal :** 25 souris Kunming mâles **Durée** : 13 jours **Doses** : 2,5 ; 5 ; 10 g/kg pc/j (gavage) **Comparateur** : témoins négatif (solution saline) et positif (cyclophosphamide)	Nombre et fréquence de spermatozoïdes anormaux	Pas de différence du nombre et de la fréquence de spermatozoïdes anormaux	Extrait insuffisamment caractérisé (source et procédés inconnus) Nombre d'animaux par groupe non précisé
Zang, 2019	Extrait de spores de *Ganoderma lucidum*	**Lignées cellulaires testées** : cellules souches embryonnaires de souris (mESCs) génétiquement modifiés D3 (ATCC CRL-1934) pour insérer dans le génome des séquences promotrices du CMV ou de la survivine en amont du gène codant une protéine fluorescente pour tester respectivement la cytotoxicité et l'embryotoxicité **Test :** mesure par fluorescence de l'expression de survivine = marqueur de l'activité embryonnaire **Nombre de réplicats :** 3 **Dose** : 1g/L de milieu (DMEM : Dulbecco's Modified Eagle's Medium) **Comparateur** : témoins négatif (saccharine, pénicilline G et acrylamide) et positifs (5-fluorouracil, acide rétinoïque, méthotrexate, acide borique et acide méthoxyacétique)	Cytotoxicité sur mESCs : expression de la survivine mesurée par fluorescence	Pas de différence d'expression de la survivine avec le témoin négatif	Extrait insuffisamment caractérisé (source et procédés inconnus) Une seule dose testée.

Tableau 14: Etudes cliniques liées au reishi

Référence	Type d'étude	Population	Intervention	Paramètres étudiés	Effets indésirables	Biais
Wachtel-Galor 2004	Essai randomisé en double aveugle croisé contre placebo	18 volontaires sains âgés de 22 à 52 ans, sexes non précisés	Préparation commerciale d'extrait de *Ganoderma lucidum* (sous forme de poudre encapsulée) **Dose** : 1,44 g/j (soit 4 capsules, équivalent à 13,2 g/j de champignons frais) **Comparateur** : placebo **Durée** : 4 semaines	J1 et J29 : prélèvements sanguin et urinaire, tension artérielle et poids mesurés. **Status antioxydant :** FRAP plasmatique, concentration plasmatique d'acide ascorbique et de alpha-tocophérol (y compris standardisé en lipides). Mesure de l'activité des enzymes superoxyde-dismutase et glutathion-peroxydase dans les érythrocytes et mesures urinaires d'acide urique, créatinine, FRAP urinaire **Stress oxydatif** (mesure de la concentration plasmatique en malondialdéhyde) **Biomarqueurs de risque cardiovasculaire** : cholestérol, triacylglycérol, concentration plasmatique en HDL-c et LDL-c et en acide urique **Marqueurs de l'inflammation** : protéine C-réactive Numération des leucocytes, hémoglobine **Paramètres immunologiques :** CD4 et CD8 **Paramètres hépatiques** : ALAT, ASAT **Paramètre rénal** : créatininémie	Pas d'anomalie des bilans biologiques réalisés (NFS, foie, rein et génome) Aucun effet indésirable rapporté	**Processus de randomisation** : faible **Ecart à l'intervention prévue :** faible (observance contrôlée sur demande et comptage des gélules restituées) **Données manquantes :** faible **Mesures des indicateurs de santé :** faible **Sélection des résultats rapportés :** faible
Kwok, 2005	Etude randomisée contrôlée en double aveugle contre placebo	40 volontaires sains dont 23 hommes et 17 femmes (âge moyen : 26,5 ans dans le groupe traité et 29,0 ans dans le groupe contrôle)	Extrait de *Ganoderma lucidum* commercial Green valley® **Dose :** 1,5 g/j **Comparateur** : placebo **Durée** : 4 semaines	Prélèvement sanguin au départ puis 4e semaine, 8e semaine. **Paramètres biochimiques :** taux de prothrombine, taux de thromboplastine partiellement activée, hémoglobine, activité du cofacteur ristocétine von Willebrand et de la concentration en fibrinogènes **Thrombo-élastographie** **Test de la fonction plaquettaire** Questionnaire sur les saignements avant chaque prélèvement.	Aucune différence sur la numération formule sanguine et sur le bilan de coagulation. Aucun effet indésirable rapporté	**Processus de randomisation :** modéré (processus de randomisation non précisé) **Ecart à l'intervention prévue :** modéré (observance non connue) **Données manquantes :** faible **Mesures des indicateurs de santé :** faible **Sélection des résultats rapportés :** modéré (tous les résultats annoncés sont présentés sauf pour la NFS)

Référence	Type d'étude	Population	Intervention	Paramètres étudiés	Effets indésirables	Biais
Wicks, 2007	Essai randomisé en double-aveugle contre placebo	16 volontaires sains âgés de 24 à 54 ans, dont 8 hommes et 8 femmes non enceintes	Extrait de *Ganoderma lucidum* commercial SunRecome® (1,89 % de terpénoïdes et 15,8 % de polysaccharides) **Dose** : 4 g/j (8 capsules de 500 mg par jour) **Comparateur** : placebo **Durée** : 10 jours	A l'inclusion, J5, J10, J17 à 22 : poids, constantes hémodynamiques (pression artérielle, fréquence cardiaque), analyses sanguines (NFS, biochimiques, immunologiques : CD4, CD8, CD19, CD56 et urinaires Questionnaires à renseigner sur les effets indésirables éventuels	Aucune différence des paramètres biologiques (NFS, ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, amylase, lipase, TSH, créatinine, ionogramme, CD4, CD8, CD19, CD56)	**Processus de randomisation :** faible **Ecart à l'intervention prévue :** modéré (observance autodéclarée) **Données manquantes :** modéré (description des sous-groupes imprécise) **Mesures des indicateurs de santé :** modéré (effets indésirables autodéclarés accompagnés de mesures imprécises pour certains paramètres) **Sélection des résultats rapportés :** modéré (seuls les résultats sur les CD56 sont détaillés dans l'article)

FRAP = Ferric Reducing Antioxidant Power ; PAL = phosphatases alcalines ; ALAT = Alanine-amino-transférases, ASAT = Aspartate-amino-transférases ; CD = cluster de différenciation ; TSH = hormone thyréostimulante ; NFS : numération formule sanguine

Tableau 15 : Cas cliniques associés à la consommation de reishi rapportés dans la littérature

Identification de l'article	Consommateur	Caractérisation de l'extrait de champignon	Effets indésirables
Choi, 2013	Homme, 66 ans Hypertension artérielle, traité par olmesartan et amlodipine depuis au moins 1 an	*Ganoderma lucidum* sans précision	Délai : 2 semaines de prises quotidiennes Signes cliniques : lésions cutanées avec des vésicules et desquamation sur les paumes de mains et les plantes de pieds. Puis fièvre (38,4°C) et myalgie. Alopécie diffuse par patchs sur tout le cuir chevelu et test d'arrachage de cheveux positif avec de nombreux poils anagènes. Examens : - biologie : leucopénie sévère de 190 cellules/µL (valeurs normales : 4 000 à 10 800 cellules/µL ; neutrophiles 13,6 %, lymphocytes 82,7 %, monocytes 1 %, éosinophiles 1 % et basophiles 0,6 %), thrombocytopénie de 36 000 cellules/µL (valeurs normale : 150 000 à 400 000 cellules/µL), légère anémie, hémoglobine de 12,2 g/dL (valeurs normales : 13,0 à 17,0 g/dL) et réticulocytes 0,98 % (valeurs normales : 0,5 à 2,31 %). Moelle presque acellulaire et panhypoplasie sans cellules ou blastes anormaux. *Klebsiella pneumoniae* isolée à partir d'une hémoculture. - tomodensitométrie réalisée pour exclure l'acrokératose paranéoplasique de Bazex. Aucun résultat suggérant une tumeur maligne, la formation d'aspergillose angio-invasive pulmonaire ou zones multifocales de consolidation lobulaire et sous-segmentaire - biopsie : cellules inflammatoires légèrement infiltrées adjacentes aux cellules dilatées capillaires dans le derme supérieur Diagnostic : **pancytopénie majeure** Evolution/traitements : lésions résistant à la prise de corticoïdes locaux et d'antihistaminiques oraux. Crise aplasique et pancytopénie résolues par transfusion de concentrés plaquettaires et injection sous-cutanée de filgrastim. Application en topique de crèmes corticostéroïdes et émollientes. Le patient est sorti après cinq semaines de traitement antifongique et antibactérien systémique, et sa formule sanguine complète a été normalisée lors du suivi. Ses mains et ses pieds ont complètement récupéré et ses cheveux ont repoussé complètement.
Choi, 2013	Femme, âge non précisé Antécédents et traitements inconnus	*Ganoderma lucidum* sans précision	Délai : 2 semaines de prises quotidiennes Signes cliniques : fièvre (39°C), et myalgies, aucune lésion cutanée Examens : - biologie : leucopénie de 830 cellules/µL (neutrophiles 4,2 %, lymphocytes 79,1 %, monocytes 0,7 %, éosinophiles 8,8 % et basophiles 0,4 %), thrombocytopénie de 43 000 cellules/µL, anémie de 8,8 g/dL et nombre de réticulocytes de 0,34 %. Autres tests : normaux sauf ASAT de 213 UI/L (valeurs normales : 13 à 34 UI/L) et ALAT de 312 UI/L (valeurs normales : 5 à 46 UI/L). - biopsie : Échantillons de biopsie obtenus à partir de la moelle osseuse présentaient une moelle avec moins de 5 % de cellularité et peu de précurseurs érythroïdes dispersés sans anomalie ou une infiltration cellulaire atypique. Diagnostic **: pancytopénie induite par *Ganoderma lucidum***
Acar, 2015	Homme, 33 ans Obèse. Aucun trouble ou pathologie digestifs, pas de tabac Aucun traitement concomitant	Préparation Ganoexcel-*Ganoderma* Lucidum-Reishi® à base de *Ganoderma lucidum*	Délai : 3 semaines de prises quotidiennes Signes cliniques : méléna et douleurs digestives hautes depuis 2 jours. Pression artérielle à 110/80 mmHg ; 98 battements/min Examens : - biologie : anémie sévère, hémoglobine à 7,8 g/dL, hématocrite 23,1 %, Temps de prothrombine à 8,1 s, temps de thromboplastine partielle activée à 21,5 s et ratio à 0,9, plaquettes à 199.10^3/µL, temps de saignement : 3 min. Electrolytes, paramètres rénaux et hépatiques : normaux - endoscopie : 2 ulcères d'1 cm sur le bulbe hyperhémique. Absence de saignement actif sur les ulcères - sérologie : *Helicobacter pylori* : négative Diagnostic : **ulcère gastroduodénal par lésion superficielle muqueuse**. Evolution/traitements : Résolution sous ésoméprazole et sucralfate et 2 unités de sang transfusé
Yuen, 2004	Femme, 78 ans HTA traitée par	Infusion de *Ganoderma lucidum* (sans précision)	Délai : 4 semaines de prises quotidiennes (sous forme de poudre) Signes cliniques : malaise, anorexie, prurit, urines colorées, ictère

Identification de l'article	Consommateur	Caractérisation de l'extrait de champignon	Effets indésirables
	felodipine depuis 2 ans, prise régulière d'automédication : calcium ou comprimés multivitaminés	depuis 1 an puis en poudre (4 semaines avant les symptômes)	Examens : - biologie : albumine 37 g/l (valeurs normales : 42–50), bilirubine 270 mmol/l (valeurs normales : 7–19) dont directe 210 mmol/l, PAL 388 U/l (valeurs normales : 49–138), GGT 907 U/l (valeurs normales : 11–53), ALAT 306 U/l (valeurs normales : 5–31) et ASAT 237 U/L (valeurs normales : 14–36). Pic bilirubine 400 mmol/L et PAL 358 U/L. NFS normal, TP 10,2 s. - sérologie : hépatites A/B/C/E négatives ; recherche d'anticorps anti-mitochondrial/muscle lisse/nucléaire : négative ; taux immunoglobulines : normal - biopsie du foie : changements portaux et lobulaires (compatibles avec origine médicamenteuse), infiltration éosinophiles dans les voies portales - imagerie : échographie et une tomodensitométrie du foie : pas de signe d'obstruction biliaire ou de calcul biliaire Diagnostic : **hépatite d'origine médicamenteuse** Evolution/traitements : amélioration des paramètres biochimiques du foie, quasi-normaux 5 mois plus tard
Wanmuang, 2007	Femme, 47 ans Schizophrénie traitée par lithium, perphénazine, trihexilphénidil	Poudre de *Ganoderma lucidum* (sans précision) en capsules 400 mg d'extrait /j pendant 2 mois NB : consommation préalable de tranches de reishi pendant des années	Délai : 2 mois de prise quotidienne (sous forme de capsules) Signes cliniques : jaunisse, coma, hépatite fulminante Examens : - biologie : albumine 30,4 g/L (valeurs normales : 43,1-53,3), bilirubine totale 690,3 mmol/L (valeurs normales : 0-5), PAL à 132 U/L (valeurs normales : 50-136), GGT à 59 U/L (valeurs normales : 5-55), ASAT à 280 (valeurs normales : 15-37), ALAT à 276 (valeurs normales : 30-65) UI/L et TP à 55,3 s (valeurs normales : 10-13), INR 4,66 (valeurs normales : 0,85-1,10). Niveaux de lithium, acétaminophène et perphenazine inférieurs aux niveaux toxiques - sérologie : anti HAV IgM, anti-HBc, IgM et anti-HCV négatifs ; - biopsie : foie rétréci, nécroses hépatocytaires impliquant plus de 70 % du parenchyme hépatique. Nécrose centrilobulaire s'étendant à la zone intermédiaire, nécrose panlobulaire. Absence d'infiltrat lymphocytaire dans les voies portales. Réaction biliaire-ductulaire secondaire à une nécrose panlobulaire prédominante dans quelques lobules. Diagnostic : **hépatite d'origine toxique** Evolution/traitements : protocole NAC, antibiotique prophylactique avec céphalosporine de troisième génération (céfotaxime), plasma et vitamine K. Traitement des crises par diphénylhydantoïne et diazépam ; détérioration de l'état de conscience ; J4 après son hospitalisation elle présente des convulsions localisées ; J5 l'hémoculture présente *Klebsiella pneumoniae* ; J6 taux de prothrombine à 82,5 s, **décès.**
Guedikian, 2023	Homme, 47 ans HTA, stéatose hépatique, douleur chronique après une opération d'une hernie inguinale se majorant et s'étendant à la jambe droite depuis 4 jours	Poudre de *Ganoderma lucidum* (sans précision), 2 cuillères à soupe /j pendant 3 jours en association avec une consommation alcoolique excessive (2-3 bouteilles de 750 ml de vodka pendant les 3 jours suivant la douleur à la jambe)	Délai : 2 jours de prise quotidienne Signes cliniques : nausées, vomissement, douleur abdominale, céphalée depuis 3 jours puis HTA 180/130 mmHg (159/108 à l'arrivée aux urgences). Paramètres hémodynamiques et respiratoires normaux (72 battements/min, saturation SpO_2 à 98 % en air ambiant). Douleur diffuse à la palpation, patient alerte et orienté. Examens : - imagerie : TDM abdominopelvienne normale ; échographie confirmant la stéatose hépatique - biologie : **PAL à 301 UI/L, ALAT à 990 U/L, bilirubine totale à 1,5 mg/dL** (résultats normaux 9 mois plus tôt pour ces trois paramètres)**, lipase à 70 UI/L**, alcoolémie normale - sérologie : hépatites virales négatives Evolution/traitements : résolutif en 2 semaines sous N-acétylcystéine et hydratation par Ringer lactate

Identification de l'article	Consommateur	Caractérisation de l'extrait de champignon	Effets indésirables
Tay, 2023	Homme, 19 ans Sans antécédent	Extrait de *Ganoderma lucidum* (sans précision) dans un café instantané pendant 1 an dans un contexte de recherche de perte de poids depuis 6 mois	Délai : 1 an de prises quotidiennes Signes cliniques : ictère avec des marques cutanées, urine colorée, selles pales, prurit se majorant, perte d'appétit, vomissements. Pas de fièvre, diarrhée, douleur abdominale. Rayures cutanées. Pas de signes de maladie hépatique chronique ni d'encéphalopathie. Pression artérielle à 137,60 mmHg, 90 battements/min, SpO_2 98 % en air ambiant. Examens : - biologie : Bilirubine totale à 543 mmol/L, ALAT à 102 UI/L, ASAT à 110 UI/L, PAL stables (max : 181 UI/L). Hémoglobine abaissée à 23 g/L, NFS, GGT, profil rénal, coagulation, électrolytes, paramètres infectieux et inflammatoire normaux ; - sérologie : négatives pour : hémopathie maligne, tuberculose, hépatites virales (VHE, VHA), hépatite auto-immune, maladie de Wilson, hémochromatose et déficience en alpha-1 antitrypsine. VHB compatible avec une infection ancienne ; - imagerie : Echocardiographie transthoracique, échographie hépatobiliaire, tomodensitométrie abdominopelvienne et échographie endoscopique, endoscopie gastrointestinale supérieure et coloscopie : normal. Biopsie à semaine 4 de l'admission : cholestase hépatocanulaire en faveur d'une hépatite d'origine médicamenteuse. Fibrose de stade 4 (modification de l'activité hépatique), marquée par une fibrose de pont porte-porte d'une précédente infection virale à hépatite B Diagnostic : **hépatite cholestatique d'origine toxique** (score RUCAM à 8, soit une imputabilité probable selon cette échelle) causée par l'extrait de *Ganoderma lucidum* Evolution/traitements : Amélioration sous hydratation, conseils diététiques, antihistaminiques et colestyramine, retour à la normale dans les 15 jours après la sortie (soit six semaines après les premiers signes cliniques).

ALAT = Alanine-amino-transférases ; ASAT = Aspartate-amino-transférases ; PAL = phosphatases alcalines ; GGT = Gamma- glutamyl transpeptidases ; NFS = numération formule sanguine ; CD = cluster de différenciation ; TDM : tomodensitométrie ; RUCAM = Roussel Uclaf Causality Assessment Metho