

Maisons-Alfort, le 25 novembre 2002

NOTE

pour

Monsieur Jérôme GALLOT, Directeur général de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

DIRECTION DE
L'ÉVALUATION DES
RISQUES
NUTRITIONNELS ET
SANITAIRES

Objet : Appui scientifique et technique sur les risques liés à la présence d'Amanite panthère dans un lot de champignons secs (2002-SA-0215)

Unité : UERB

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 6 août 2002 d'une demande d'appui scientifique et technique sur les risques liés à la présence d'Amanite panthère dans un lot de champignons secs dans le cadre d'un retrait volontaire de la vente et d'un rappel de la marchandise effectués sur des lots de mélanges de champignons déshydratés en provenance de Chine et emballés en France. Ce retrait était dû à la présence d'*Amanita pantherina* dans le mélange (0,2 g d'Amanite panthère dans un échantillon de 250 g d'un mélange de cèpes et de bolets séchés). Ce retrait a fait l'objet d'une alerte communautaire (n° 2002/267 datée du 31/07/2002).

Dossier suivi par :
Ann'Laure Flavigny

Ligne directe :
01 49 77 26 31

Fax direct :
01 49 77 26 13

E-mail :
l.flavigny@afssa.fr

Les questions posées à l'Afssa étaient les suivantes :

- Quels sont les troubles susceptibles d'être causés par l'ingestion d'*Amanita pantherina* selon la dose ingérée ?
- Quels sont les risques d'intolérances ou d'allergies à plus faibles doses (doses à déterminer) ?
- Existe-t-il des facteurs qui augmentent ou diminuent les symptômes dus à l'ingestion d'*Amanita pantherina* ?

Après consultation d'experts en mycologie*, l'Afssa a réuni les éléments d'information suivants :

INTRODUCTION

N. Réf. :
Note / 2002-SA-0215

V. Réf. :

Les amanites sont des champignons appartenant à la famille des **Amanitaceae** (Basidiomycotina) : elles sont généralement pourvues d'un anneau sur le haut du pied, d'une volve à la base du pied, de lamelles libres blanches et de squames sur le chapeau.



L'**Amanite panthère** ou *Amanita pantherina* est aussi appelée fausse golmotte.

Les lamelles sont blanches et serrées ; le pied, blanc, renflé à la base, comporte un anneau blanc strié et fugace sur le tiers supérieur. La volve, à la base, a une forme de bourrelets circulaires bien marqués et pelucheux. La chair est blanche et inodore.

Ce champignon se montre de la fin de l'été au début de l'automne dans les bois de feuillus ou de conifères, parfois autour des arbres isolés dans les jachères et même dans les prairies non plantées (Maublanc 1995).

Photo 1. Amanite panthère

27-31, avenue du
Général Leclerc
BP 19, 94701
Maisons-Alfort cedex
Tel 01 49 77 13 50
Fax 01 49 77 90 05
www.afssa.fr

Lors de l'alerte sanitaire, les analyses ont été réalisées par « *observations visuelles et loupe binoculaire* ». Il est important de noter que des confusions sont fréquentes entre l'*Amanita pantherina* et les *Amanita spissa* et *rubescens* (ou vraie golmotte), toutes deux comestibles bien cuites ou séchées.

1 CLINIQUE

L'ingestion d'*Amanita pantherina* est responsable d'une intoxication conduisant à un ensemble de signes cliniques nommé **syndrome panthérinien** (= iboténique, ou mycoatropinique, ou atropinique, ou anticholinergique) d'incubation courte (20 min à 3 heures). La clinique est variable selon l'individu et la teneur en toxines des champignons. Les signes cliniques durent de 2 à 10 heures.

Ce syndrome associe des troubles digestifs et des troubles neurosensoriels (Benjamin 1992).

1.1 Troubles digestifs

Ces troubles surviennent en premier.

- Inconstants et d'intensité variable
- Douleurs abdominales parfois violentes
- Nausées, vomissements (diarrhées rares, mais parfois syndrome cholériforme ou constipation)

1.2 Troubles neurosensoriels

- Presque toujours constants, ils constituent la phase d'état
- Intoxication légère :
 - Agitation, ébriété, euphorie, sensation de flottement
 - Confusion mentale, obnubilation
 - Paresthésies des extrémités, incoordination motrice
 - Légère somnolence
- Intoxication sévère :
 - "Folie atropinique" :
 - Agitation alternant avec des phases de somnolence, délire, avec distorsions visuelles et auditives
 - Troubles nerveux cutanés
 - Spasmes musculaires, crampes
 - Convulsions (rares)
 - Puis dépression du système nerveux central : somnolence profonde (caractérisé à l'électro-encéphalogramme), le sujet gardant une amnésie partielle de l'épisode aigü².
 - En cas de très forte dose (non déterminée), un coma peut théoriquement survenir suite à une alcalinisation sanguine. L'issue serait alors fatale. Cependant, aucun cas mortel d'ingestion d'Amanite panthère n'a été décrit en France à ce jour.
- Manifestation sympathique : tachycardie avec hypertension, mydriase, sécheresse des muqueuses, hyperthermie, hyperpnée
- Exceptionnellement "effets paradoxaux"
 - Hypersudation
 - Hypersialorrhée
 - Myosis¹.

1.3 Intolérance

D'une façon générale, la présence dans les champignons de certaines substances peut chez des individus susceptibles être responsable de phénomènes d'intolérance. Il s'agit³ :

- du tréhalose :
 - Sucre non dégradé chez les sujets porteurs d'un déficit en tréhalase (diarrhée)
- des dérivés à triple liaison
- d'antibiotiques (allergie ou destruction de la flore intestinale saprophyte)
- de phénomènes de type allergique :
 - Troubles digestifs
 - Urticaire
 - Oedème palpébral

Dans le cas de l'intoxication panthérinienne, ces phénomènes ont un retentissement mineur.

2 FACTEURS INFLUENCANT LA GRAVITE DE L'INTOXICATION

2.1 Dessiccation du champignon :

Les toxines résistent à la chaleur, mais la dessiccation diminue leur toxicité¹.

La teneur en muscimol, peu concentrée dans le champignon frais, augmente lors du séchage car celui-ci se forme par décarboxylation de l'acide iboténique. Ainsi, au cours du séchage du champignon, la concentration en acide iboténique diminue tandis que la concentration en muscimol et en muscazone augmente⁶.

2.2 Maturité du champignon, date et lieu de la récolte

Le lieu et la date de la récolte semblent avoir une influence sur la toxicité de l'Amanite panthère.

Des concentrations plus importantes peuvent être retrouvées chez les vieux champignons poussant en été (Eugster 1968).

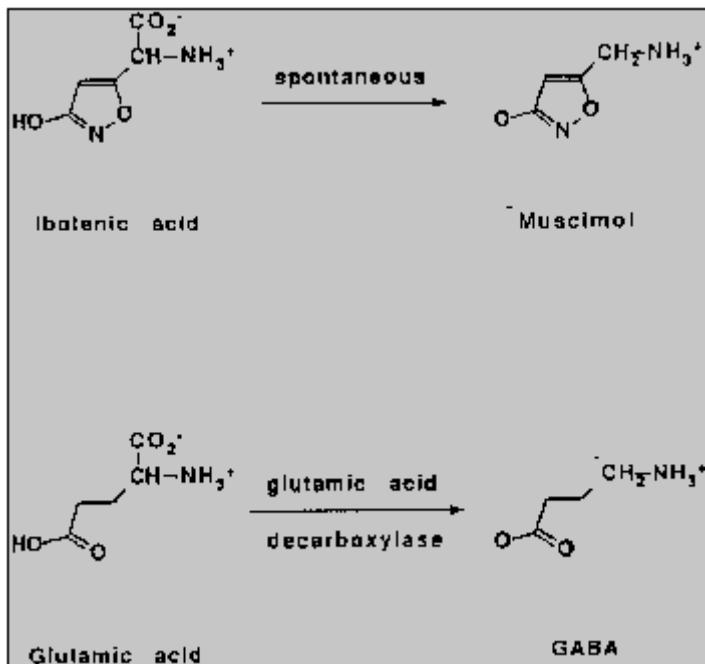
2.3 Susceptibilités individuelles influençant la toxicité

Des susceptibilités individuelles sont envisageables telles que des problèmes cardiaques ou l'âge du consommateur. Ainsi, le risque de convulsions, d'hyperthermie est plus fréquent chez l'enfant¹.

3 TOXINES ET PHYSIOPATHOLOGIE

Les effets de l'ingestion d'Amanite panthère sont dus à l'action combinée de plusieurs toxines, les principales toxines mises en cause étant l'acide iboténique et ses dérivés.

3.1 L'acide iboténique et ses dérivés



Ce sont des alcaloïdes (isoxazoles)

L'**acide iboténique** (ou acide alpha-amino3-hydroxy-5-isoxazole-acétique) est un agoniste du glutamate, transformé par décarboxylation en **muscimol** (ou 3-hydroxy-5-aminométhyl-isoxazole), agoniste du GABA ou acide γ -aminobutyrique, au cours du métabolisme.

Figure 1. Relation entre l'acide iboténique, le glutamate, le muscimol et le GABA (Chilton 1994).

L'acide iboténique et le muscimol agissent en mimant l'action des neurotransmetteurs (acide glutamique et aspartique) au niveau du système nerveux central (SNC). Ces toxines peuvent altérer les neurones sensibles aux acides aminés excitateurs (aspartate et glutamate)⁴.

L'acide iboténique, comme le glutamate, est un neurotransmetteur agissant au niveau des récepteurs post-synaptiques neuronaux. Le muscimol n'exerce aucun effet anti-cholinergique au niveau de la jonction neuromusculaire, mais comme le GABA, joue le rôle de neuromédiateur potentiellement inhibiteur au niveau de cette jonction⁵. Ce sont de faux neurotransmetteurs.

L'acide iboténique et le muscimol sont responsables de la majorité des signes cliniques :

- Effet anticholinergique, effets agonistes sur le SNC
- Action antispasmodique au niveau du tube digestif et des voies biliaires et urinaires, ralentissant la vidange gastrique et diminuant les sécrétions gastriques, salivaires, lacrymales et sudorales

Les troubles psychiques (délire, spasmes musculaires et somnolence) sont imputables à l'acide iboténique, ainsi qu'au muscimol¹.

La muscazone, un autre alcaloïde isoxazolique du champignon, a des propriétés sédatives et hypnotiques et se forme également à partir de l'acide iboténique.

3.2 La muscarine

La muscarine est responsable d'effets cholinergiques et, en règle générale, elle n'a pas d'effet psychotrope. C'est un agoniste de certains récepteurs de l'acétylcholine appelés pour cette raison récepteurs muscariniques. Elle est présente en infime quantité dans l'Amanite panthère⁶.

3.3 La pilzatrope

La pilzatrope (appelée atropine fongique ou « mushroom atropin » ou muscaridine) est une substance qui n'est pas encore chimiquement identifiée mais qui induit des symptômes neurologiques mimant ceux de l'atropine (hyperactivité, confusion, crampes musculaires ...)⁷.

3.4 L'acide stizolobique et acide stizolobinique (Chilton et Ott 1976)

L'acide stizolobique (ou β -6-carboxy-x-pyrone-4-yl alanine) et l'acide stizolobinique ou (b-6-carboxy-x-pyrone-3-yl alanine) sont des toxines qui dériveraient de l'oxydation de la L-Dopa et pourraient être responsables d'effets anticholinergiques peu fréquents.

4 DONNEES TOXICOLOGIQUES

4.1 Teneur en toxines des Amanites panthères

L'étude de Chilton et Ott (1976) évoque l'obtention de 820 mg d'acide iboténique sous forme cristalline à partir de 17 kg d' *A. pantherina* fraîche (soit 48,24 mg/kg ou 0,0048 %).

Dans des spécimens suisses étudiés, l'acide iboténique est retrouvé à des pourcentages allant de 0,08 à 0,1 % mais des concentrations plus élevées peuvent être retrouvées (Eugster 1967). Comme l'acide iboténique peut se transformer en muscimol pendant la maturation, certains taux tiennent compte des deux formes du composé, ainsi des champignons américains ont été testés comme contenant 0,46 % d'acide iboténique + muscimol (Benedict *et al.* 1966).

L'acide iboténique présenterait une toxicité moindre que celle du muscimol (quant à la muscazone, son action est relativement négligeable car elle n'est retrouvée qu'en petite quantité)⁸.

Il convient de noter que la partie la plus toxique du champignon est représentée par la cuticule du chapeau (Spoerke et Rumack 1994).

L'extrême disparité des valeurs rapportées ne permet donc pas d'approcher de manière précise la teneur en acide iboténique et en muscimol de l'Amanite panthère. Aucune donnée disponible ne permet de connaître l'équilibre du rapport ni la cinétique de transformation d'une substance en l'autre lors de la maturation du champignon.

4.2 Toxicité chez l'animal

La dose létale 50 % (DL 50) de muscimol a été déterminée chez :

- la souris en intra-péritonéale : 2,8 mg/kg
- le rat en intra-veineux : 4,5 mg/kg ou per os : 45 mg/kg
- le lapin en intra-veineux : 10 mg/kg (Iancovitz 1983)

Haard et Haard (1975) dans *Poisonous and Hallucinogenic Mushrooms* indiquent une DL-50 pour le muscimol de 2.4 mg/kg pour la souris et de 3.5 mg/kg pour le rat⁹.

4.3 Toxicité chez l'homme

Une ingestion expérimentale d'acide iboténique a entraîné chez l'homme des symptômes d'excitation avec distorsions visuelles et auditives, en tant qu'agoniste de l'acide glutamique, pour des doses ingérées variant de 50 à 100 mg. L'effet équivalent est obtenu pour le muscimol, agoniste du GABA, pour des doses de 10 à 15 mg confirmant la plus forte toxicité du muscimol (Chilton 1975; Theobald *et al.* 1968).

Comme lors de l'ingestion du champignon en entier, le délai de réaction après ingestion de ces composés est relativement long (2 à 3 heures). Leurs effets durent de 6 à 8 h et se caractérisent par des distorsions visuelles et auditives, des pertes d'équilibre, des contractions musculaires (Chilton 1975 ; Chilton et Ott 1976).

Deux principaux essais ont été réalisés à partir d'*A. muscaria* afin de déterminer l'effet dose-réponse sur le système nerveux⁸ :

- Waser (1967) avec 20 mg d'acide iboténique et 5, 10, et 15 mg de muscimol
- Theobald *et al.* (1968) avec 7,5 et 10 mg de muscimol et 75 mg d'acide iboténique sur 10 sujets sains. Le muscimol est plus actif que l'acide iboténique qui, par décarboxylation, se transforme très rapidement en muscimol. Chez l'homme, 10 mg de muscimol présentent les mêmes effets que 90 mg d'acide iboténique⁵. La dose de 6 mg de muscimol est considérée comme la dose seuil qui permet l'apparition de phénomènes de distorsions au niveau du SNC.

Les quelques données de toxicité chez l'homme ont été obtenues à partir de toxines pures et ne permettent pas d'identifier l'existence éventuelle d'un effet matrice sur la dose toxique.

4.4 Estimation du seuil de risque

Dans le cadre de cette alerte communautaire, la Food Safety Authority of Ireland¹⁰ a indiqué qu'elle considèrerait que la consommation de moins de 6 g d'Amanite panthère n'entraînait pas d'effet indésirable pour le consommateur. Les données scientifiques à partir desquelles a été fixée la valeur de 6 g ne sont toutefois pas disponibles.

Selon une approche strictement théorique prenant en compte des hypothèses extrêmes :

- la teneur la plus élevée rapportée dans les études disponibles, soit 0,46 % d'acide iboténique + muscimol dans le champignon frais,
- l'hypothèse que cette teneur de 0,46 % pourrait n'être constituée que de muscimol,
- l'apparition de phénomènes de distorsions au niveau du SNC rapportées pour des doses ingérées de 10 mg de muscimol pur,

2,17 g de champignons frais pourraient alors suffire à l'apparition de troubles chez l'homme.

5 CONCLUSION

Considérant que les données toxicologiques disponibles sur l'Amanite panthère sont très fragmentaires et anciennes ;

Considérant, en outre, la méconnaissance de l'équilibre entre l'acide iboténique et le muscimol et l'évolution de cet équilibre, notamment au cours du vieillissement du champignon et du procédé de dessiccation,

Il n'apparaît pas possible, sur des bases scientifiquement fondées, d'établir une dose d'ingestion sécuritaire pour l'Amanite panthère.

Le Directeur général de l'Agence française
de sécurité sanitaire des aliments

Martin HIRSCH

BIBLIOGRAPHIE :

- Benjamin DR. (1992) Mushroom poisoning in infants and children: the *Amanita pantherina*/muscaria group. *J Toxicol Clin Toxicol* ;30(1):13-22
- Benedict, R. G.; Tyler, V. E. Jr; Brady, L. R. (1966) Chemotaxonomic significance of isoxazole derivatives in *Amanita* species. *Lloydia* 29(4):333-342
- Bosman, C. K.; Berman, L.; Isaacson, M.; Wolfowitz, B.; Parkes, J. (1965) Mushroom poisoning caused by *Amanita pantherina*. Report of 4 cases. *South African Med J* 39(Oct):983-986
- Chilton, W. S.; Hsu, C. P.; Zdybak, W. T. (1974) Stizolobic and stizolobinic acids in *Amanita pantherina*. *Phytochemistry* 13:1179-1181
- Chilton WS, Ott J. 1976. Toxic metabolites of *Amanita pantherina*, *A. cothurnata*, *A. muscaria* and other *Amanita* species. *Lloydia* 39 :150-7.
- Chilton, W. S. (1975) The course of an intentional poisoning. *McIlvainea* 2(1):17-18
- Chilton, W.C., *The Chemistry and Mode of Action of Mushroom Toxins*. 1994, CRC Press, Inc. p. 178-187.
- Chilton, W. S. (1978) Chemistry and mode of action of mushroom toxins. Rumack BH & Salzman E (ed) *Mushroom poisoning: diagnosis & treatment*. CRC Press, Boca Raton, Florida (Chap 6):87-124
- Eugster, C. H.; Takemoto, T. (1967) Zur nomenklatur der neuen verbindungen aus *Amanita*-arten. *Helv Chim Acta* 50:126-127
- Eugster, C. H.; Muller, G. F. R.; Good, R. (1965) [The active ingredients from *Amanita muscaria*: Ibotenic acid and muscazone.] *Tetrahedron Letters* 23:1813-1815
- Eugster, C. H. (1967) Isolation, structure and syntheses of central-active compounds from *Amanita muscaria* (L. ex Fr.) Hooker. *Psychopharmacology Bull* 4(3):18-19
- Girre, L.; Gerault, A. (1978) Identification des espèces ayant provoqué une intoxication aspect médico-légal. C R de la réunion du groupement français des centres anti poisons, Pont-a-Mousson, Ed Masson, Paris (25 May):167-175
- Flammer, R. (1985) [Emesis and diarrhea - mushrooms and alcohol.] *Schweiz Runds Med Praxis* 74(37):992-996
- Flammer, R. (1985) [Neurotoxic and psychoactive syndromes.] *Schweiz Runds Med Praxis* 74(37):988-991
- Gelfand, M.; Harris, C. (1982) Poisoning by *Amanita pantherina*. A description of two cases. *Central African J Med* 28(7):159-163
- Haard, R.; Haard, K. (1975) *Poisonous and Hallucinogenic Mushrooms*. Cloudburst Press, Brackendale, Seattle, Washington
- Iancovitz Eliezer. 1983. *Intoxications par les champignons supérieurs*. Thèse soutenue à Paris VII.
- Konda, Y.; Takahashi, H.; Onda, M. (1985) Structure elucidation of pantherine, a flycidal alkaloid from *Amanita pantherina* (DC.) Fr. *Chem Pharmaceut Bull* 33(3):1083-1087
- Lincoff, G.; Mitchell, D. H. (1977) Cyclopeptide poisoning. Toxic & hallucinogenic mushroom poisoning. Van Nostrand Reinhold, New York :25-48
- Lund, U. (1979) Estimation of muscimol and ibotenic acid in *Amanita muscaria* using high-performance liquid chromatography. *Archd Pharm Chem, Sci Ed* 7:115-118
- Maublanc A. 1995. *Champignons comestibles et vénéneux*. Ed Lechevalier, 7ème éd.
- Rumack, B. H.; Salzman, E. (1978) *Mushroom poisoning: Diagnosis and treatment*. CRC Press, Boca Raton, Florida
- Saito, K.; Komamine, A.; Hatanaka, S. I. (1978) Biosynthesis of stizolobic and stizolobinic acids in *Amanita pantherina*. *Zeit Naturforsch* 33c:793-795
- Spoerke DG., Rumack BH. 1994. *Handbook of mushroom poisoning. Diagnosis and treatment*. CRC Press, Boca Raton, Florida.
- Stafford, P., *Fly Agaric, Panther Caps and "Soma"*, in *Psychedelics Encyclopedia*. 1992, Ronin Publishing, Inc.: Berkeley, CA. p. 369-383.
- Theobald, W.; Buch, O.; Kunz, H. A.; Krupp, P.; Stenger, E. G.; Heimann, H. (1968) [Pharmacological and experimental psychologic studies on 2 components of the toadstool (*Amanita muscaria*).] *Arzneim Forsch* 18(3):311-315

- Waser, P. G. (1967) The pharmacology of Amanita muscaria. Efron DH et al (ed) Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs. PHS Publ #1645, Proc Symposium, San Francisco, CA Jan 28-30, 1967 :419-439
- Weiland, T., and Faulstich, H. 1983. Peptide Toxins from Amanita. Pp. 585-635. In: Handbook of Natural Toxins, Volume I: Plant and Fungal Toxins. R.F. Keeler and A.T. Tu, Ed. Marcel Dekker, Inc. New York, NY
-

- ¹ <http://www.egora.fr/Tox-In/PROTOCOL/CHAMPIGN/CHPGSYND/ATROPIN/ATROPIN0.HTM>
<http://yrichard.chez.tiscali.fr/amanites/myco.html>
- ² http://ispb.univ-lyon1.fr/cours/mycologie/champiweb/syndome_atropinoide.htm
- ³ <http://www.egora.fr/Tox-In/PROTOCOL/CHAMPIGN/TOXCHPG.HTM#anchor530567>
- ⁴ <http://www.ansci.cornell.edu/plants/toxicagents/amanita/amapeptides.html#ibo>
- ⁵ http://www.shdem.com/Coffee_tox/coffee_tox_v02_2.htm
- ⁶ <http://www.egora.fr/Tox-In/PROTOCOL/CHAMPIGN/CHPGSYND/ATROPIN/ATROPIN0.HTM>
<http://wwwusers.imagnet.fr/~pol/8amanite.htm#Alcaloïdes>
- ⁷ <http://yrichard.chez.tiscali.fr/amanites/myco.html>
http://www.erowid.org/plants/amanitas/amanitas_info_ott.shtml
<http://www-micro.msb.le.ac.uk/224/99Studentessay/Mycology.html>
- ⁸ http://leda.lycaem.org/Documents/Amanita_Muscaria_-_Mycopharmacological_Outline_Personal_Experiences_by_Francesco_Festi_and_Antonio_Bianchi.16317.shtml
- ⁹ <http://www.namyco.org/mycoth/i-tox.html>

* Experts consultés :

M. Andary : Professeur de Mycologie et de Phytochimie
Faculté de Pharmacie de Montpellier

Mme Simon : Maître de Conférences des Universités- Botanique et Cryptogamie
Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry

Copie :

Madame Catherine GESLAIN-LANEELLE, Directrice générale de l'alimentation,
Monsieur Lucien ABENHAIM, Directeur général de la santé,