



HAL
open science

Un clitocybe peu connu en France responsable d'un syndrome acroméalgique

Karen Allardin

► **To cite this version:**

Karen Allardin. Un clitocybe peu connu en France responsable d'un syndrome acroméalgique. Sciences pharmaceutiques. 2001. dumas-01304057

HAL Id: dumas-01304057

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01304057v1>

Submitted on 19 Apr 2016

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

ANNEE 2001

N° D'ordre :

7016

UN CLITOCYBE PEU CONNU EN FRANCE
RESPONSABLE
D'UN SYNDROME ACROMELALGIQUE

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

Par Mlle KAREN ALLARDIN
Née le 25 avril 1975, à Chambéry

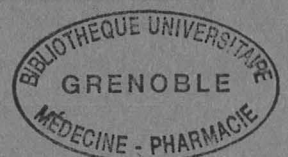
THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE GRENOBLE LE 23/04/2001

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Mme Françoise SEIGLE-MURANDI
Professeur de Botanique et Cryptogamie, Université Joseph Fourier
Président du Jury

M. Philippe SAVIUC
Docteur en Médecine, Centre Anti-Poison, Hôpital Michallon, Grenoble
Directeur de Thèse

Mlle Cécile GRISOLLET
Docteur en Pharmacie, Le Touvet



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

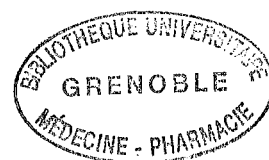
M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	Josette	Chimie Analytique
BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-technique
CUSSAC	Max	Chimie Thérapeutique
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Générale
DEMENGE	Pierre	Physiologie/Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Microbiologie-Immunologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique-Pharmacie
GRILLOT	Renée	Parasitologie
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
RIBUOT	Christophe	Physiologie-Pharmacologie
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacie Galénique



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

UN CLITOCYBE PEU CONNU EN FRANCE

RESPONSABLE

D'UN SYNDROME ACROMELALGIQUE

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

Par Mlle KAREN ALLARDIN
Née le 25 avril 1975, à Chambéry

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE GRENOBLE LE 23/04/2001

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Mme Françoise SEIGLE-MURANDI
Professeur de Botanique et Cryptogamie, Université Joseph Fourier
Président du Jury

M. Philippe SAVIUC
Docteur en Médecine, Centre Anti-Poison, Hôpital Michallon, Grenoble
Directeur de Thèse

Mlle Cécile GRISOLLET
Docteur en Pharmacie, Le Touvet

A mes parents,

A mes frères,

A mon grand-père,

A toute ma famille,

A Sébastien.

TABLE DES MATIERES

Introduction	p.5
1. Découverte d'une nouvelle espèce fongique en France	p.8
1.1. Intoxications en France	p.9
1.1.1. Intoxications de 1996	p.10
1.1.2. Intoxications de 1979	p.14
1.2. Intoxications japonaises par <i>Clitocybe acromelalga</i>	p.15
1.2.1. Quelques cas d'intoxication au Japon	p.15
1.2.2. Syndrome acroméalgique	p.17
1.2.3. Traitement de l'intoxication par <i>C. acromelalga</i>	p.18
1.3. Identification du champignon savoyard	p.20
1.3.1. Description du champignon savoyard	p.21
1.3.2. Description de <i>Lepista inversa</i>	p.23
1.3.3. Description de <i>C. acromelalga</i>	p.25
1.3.4. Description de <i>Clitocybe amœnolens</i>	p.28
2. Les toxines de <i>Clitocybe acromelalga</i> et leurs liens entre elles	p.31
2.1. Les toxines contenant la fraction acide glutamique	p.32
2.1.1. Les acides acroméliques	p.32
2.1.1.1.Extraction des acides acroméliques	p.33
2.1.1.2.Biosynthèse des acides acroméliques	p.35
a) Schéma de biosynthèse	p.35
b) Les intermédiaires de biosynthèse isolés à partir de	
<i>C. acromelalga</i>	p.37
➤ Acide stizolobinique et acide stizolobique	p.37

➤ 3-(6-carboxy-2-oxo-3-pyridyl)-L-alanine et 3-(6-carboxy-2-oxo-4-pyridyl)-L-alanine	p.38
➤ 3-(2-oxo-5-pyridyl)-L-alanine et 3-(2-carboxy-4-pyrrolyl)-L-alanine	p.39
➤ Acide N-[2-(3-pyridyl)éthyl]-L-glutamique	p.40
2.1.1.3.Relation structurale entre les acides acroméliques et l'acide glutamique	p.40
2.1.2. Les autres toxines contenant la fraction acide glutamique	p.42
➤ Valinopine, phénylalaninopine, épileucinopine, isoleucinopine	p.42
➤ Acide N-(γ -aminobutyryl)-L-glutamique	p.43
2.2. Les toxines ne contenant pas la fraction acide glutamique	p.44
➤ Clitidine et clitidine 5'-mononucléotide	p.44
➤ β -cyano-L-alanine et N-(γ -L-glutamyl)- β -cyano-L-alanine	p.45
➤ Clithionéine	p.46
➤ Acide 4-aminopyridine-2,3-dicarboxylique	p.46
3. Propriétés des toxines	p.48
3.1. Le glutamate et ses récepteurs	p.49
3.1.1. Les récepteurs métabotropiques ou récepteurs du glutamate couplés aux protéines G	p.49
3.1.2. Les récepteurs ionotropiques activés par le glutamate	p.50
3.1.2.1. Les récepteurs non-NMDA	p.51
a) Les récepteurs AMPA	p.51

b) Les récepteurs kaïnate	p.53
3.1.2.2. Les récepteurs NMDA	p.54
3.1.3. Toxicité du glutamate	p.58
3.2. Les acides acroméliques	p.60
3.2.1. Modifications physiopathologiques observées	p.61
3.2.2. Existence probable d'un sous-type de récepteurs du kaïnate spécifique de l'acide acromélique	p.63
3.2.3. Propriétés électrophysiologiques de l'acide acromélique	p.64
Conclusion	p.68
Bibliographie	p.71
Serment des Apothicaires	p.82

INTRODUCTION

Depuis toujours, les champignons ont suscité l'intérêt des populations. Mais ils peuvent présenter un risque, parfois mortel, lors d'intoxication quand des erreurs d'identification sont commises. On connaît déjà en France un certain nombre de syndromes provoqués par la consommation de champignons toxiques et il est fort probable qu'il en existe d'autres encore inconnus, vu la diversité des espèces fongiques existantes non encore étudiées.

C'est ce qui fait l'objet de la première partie de ce travail. En France, en 1996, un petit nombre de personnes a été intoxiqué suite à l'ingestion d'un champignon pris pour un autre. Ce champignon est maintenant clairement identifié. Les symptômes n'avaient jamais été décrits en France dans aucun syndrome d'intoxication fongique. Mais ces symptômes correspondent tout à fait à ceux d'un syndrome bien connu au Japon, le syndrome acromélalgique associé au champignon *Clitocybe acromelalga* Ichimura.

Une vingtaine de toxines a été isolée de ce champignon japonais et notamment les acides acroméliques qui sont des acides aminés excitateurs extrêmement puissants apparentés au glutamate. On s'attend à retrouver une partie de ces toxines dans le champignon français. La deuxième partie de ce travail va donc décrire les toxines isolées de *C. acromelalga*, leurs liens entre elles ainsi que le lien avec le glutamate.

Dans la troisième partie, le rôle du glutamate, acide aminé majeur du système nerveux central, est abordé concernant les différents récepteurs qu'il active ainsi que sa toxicité. Des études chez des animaux de laboratoire ont permis d'étudier l'acide acromélique qui agit au niveau d'un sous-type de récepteur du glutamate : les modifications physiopathologiques qu'il entraîne, son action probable au niveau d'un sous-type de récepteur spécifique localisé au niveau des neurones spinaux et enfin les propriétés électrophysiologiques observées.

1. DECOUVERTE D'UNE

NOUVELLE ESPECE

FONGIQUE EN FRANCE

A la fin de l'été 1996, cinq personnes vivant en Savoie ont été intoxiquées à la suite de l'ingestion d'un champignon pris pour *Lepista inversa* (Scop.) Patouillard. Les symptômes observés n'avaient encore jamais été décrits en France, mis à part deux cas en 1979 identifiés lors de l'enquête. En revanche, au Japon, un champignon nommé *Clitocybe acromelalga* est bien connu pour provoquer une symptomatologie similaire : un syndrome acroméalgique.

Suite à cette intoxication en Savoie, des exemplaires du champignon français ont été récoltés dans un but d'identification, ce qui a permis d'exclure *L. inversa* et *C. acromelalga*, mais ni l'espèce ni le genre du champignon savoyard n'ont pu initialement être identifiés avec certitude. Depuis, *Clitocybe amoenolens* Malençon a été reconnu. On peut donc penser que l'on est en présence d'un champignon dont la toxicité était inconnue jusqu'à présent.

1.1. INTOXICATIONS EN FRANCE

Toute l'histoire commence le 9 septembre 1996, en Maurienne (Savoie), à Lanslebourg (figure n°1) : un vacancier ramasse plusieurs kilos de champignons « qu'il connaît bien », lors d'une promenade en lisières de forêts de mélèzes et de champs, à 1500m d'altitude. Sa cueillette, qui se compose de « Rosés des Prés » (*Agaricus sp.*) et de « *Lepista inversa* », est offerte à trois familles [13].

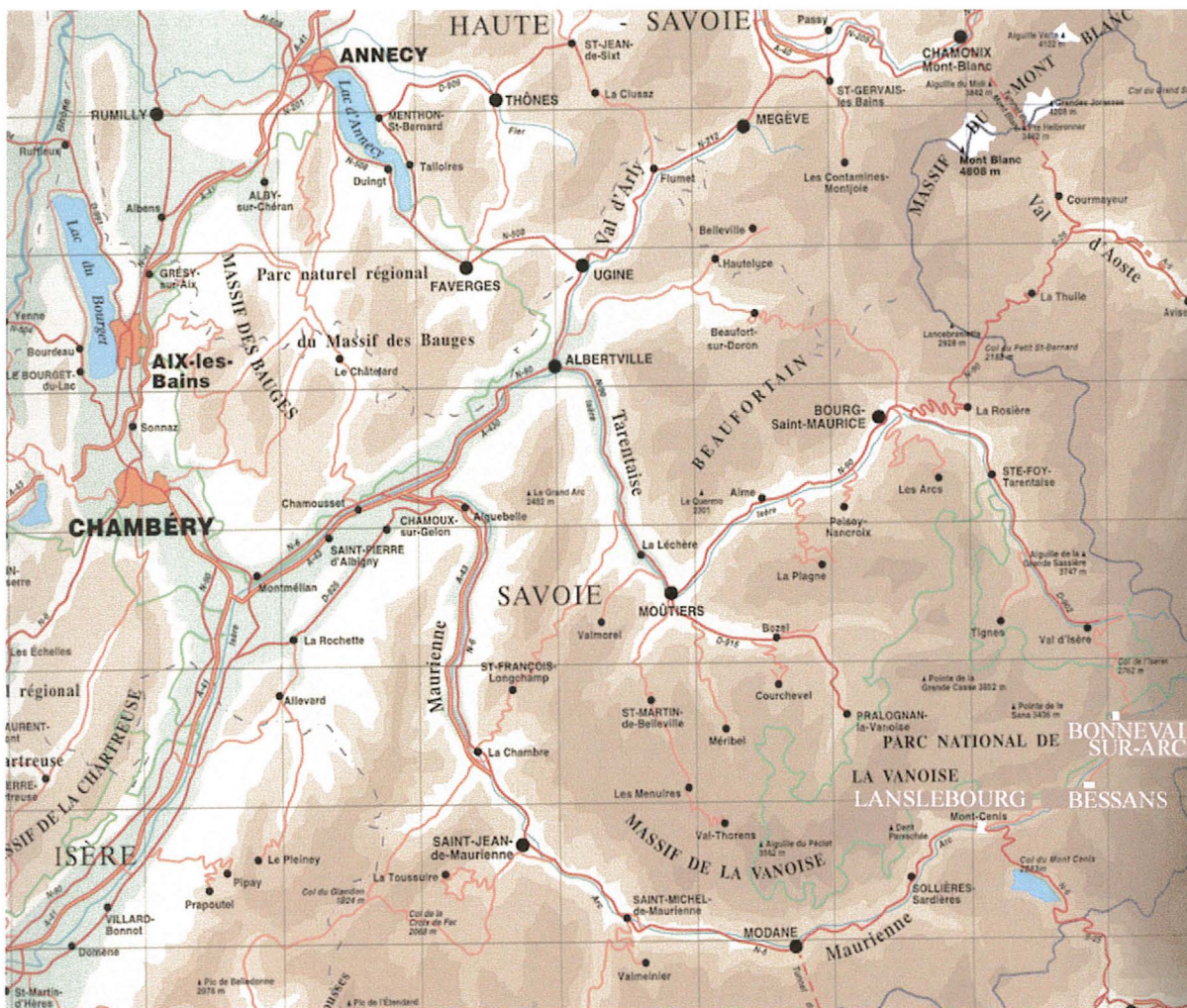


Figure n°1 d'après « Marchand P. Alpes Savoie Haute-Savoie. Nouveaux Loisirs éd., Paris, 1999, p.304 »

1.1.1. INTOXICATIONS DE 1996 [43]

La première famille consomme uniquement les champignons qu'elle connaît, c'est-à-dire les « Rosés des Prés », n'ayant pas l'habitude de consommer de « *Lepista inversa* ». Elle ne présente aucun symptôme.

La seconde famille se compose d'un homme de 40 ans, d'une femme de 32 ans, d'un garçon de 3 ans et d'une fille de 4 mois. Cette famille fait deux repas de champignons ; les champignons sont consommés cuits, sans alcool. Les symptômes apparaissent 24 heures après le premier repas.

L'homme présente des dysesthésies. Les symptômes régressent en quelques jours.

La femme présente des picotements et des fourmillements au niveau des pieds, des douleurs nocturnes mais aucun trouble digestif. Le médecin généraliste évoque un syndrome de Raynaud. Elle est hospitalisée du 11/09 au 16/09. Sont observées des crises nocturnes, avec rougeur des pieds, douleurs résistantes aux antalgiques et analgésiques (Dafalgan® : paracétamol ; Lamaline® : paracétamol + opium + Belladone + caféine). Les examens clinique et biologique sont normaux. Est alors posé le diagnostic de polyneuropathie avec troubles vasomoteurs. Cette femme est traitée avec du Rivotril® (clonazépam) ; on note une amélioration puis une disparition des symptômes après plusieurs semaines.

Le garçon présente des fourmillements aux mains et « ne sent plus ses pieds ».

Les symptômes disparaissent en quelques jours.

La fillette, allaitée, est sevrée. Elle ne présente aucun symptôme.

La troisième famille se compose d'un homme de 35 ans, d'une femme de 32 ans et d'une fillette de 2 ans. Cette famille présente des symptômes 24 h après le repas.

L'homme est accompagnateur de moyenne montagne. Il consomme deux assiettes de champignons. Il présente par la suite des douleurs à type de brûlures au niveau des quatre extrémités, avec une prédominance au niveau des membres inférieurs : ces douleurs sont paroxystiques, insomniantes, aggravées par les mouvements, la chaleur, soulagées par des bains de pied dans l'eau glacée. Ces douleurs sont associées à

une rougeur et une élévation de la chaleur locale. Le diagnostic d'érythermalgie (tableau n°1) est posé.

Critères diagnostiques des érythermalgies
<p style="text-align: center;">Critères majeurs</p> <ol style="list-style-type: none">1. Evolution de l'affection par crises paroxystiques.2. Douleurs typiques (brûlures, morsures, broiements).3. Rougeur des territoires concernés durant la crise.
<p style="text-align: center;">Critères mineurs</p> <ol style="list-style-type: none">1. Déclenchement des crises par la chaleur ou l'exercice ou l'orthostatisme.2. Soulagement des douleurs par le froid ou le repos ou l'élévation du membre atteint.3. Augmentation de la chaleur locale pendant la crise.4. Sensibilité des symptômes à l'aspirine.
<p style="text-align: center;">Erythermalgie = 3 critères majeurs + 2 critères mineurs</p>

Tableau n°1 d'après «LAZARETH I, FIESSINGER J.N., PRIOLLET P.

L'érythermalgie, un acrosyndrome rare. Treize observations. Presse Med, 1988, 17, 2235-2239. »

Le traitement qui lui est prescrit reste sans effet : Sermion® (nicergoline), Vasobral® (dihydroergocryptine + caféine), Propofan® (paracétamol + caféine + dextropropoxyphène), Tégrétol® (carbamazépine), Minipress® (prazosine). L'aspirine prescrite n'a pas été prise. A la troisième semaine, les crises se produisant toutes les trois heures, l'hospitalisation est décidée. Cet homme présente un oedème rouge, chaud, dur, au niveau des malléoles et jusqu'à mi-mollet et une hypersudation mais pas de trouble

trophique. L'examen biologique montre un syndrome inflammatoire modéré (VS à 38 mm à la première heure, hypoalbuminémie et augmentation des α 2-globulines). L'exploration immunitaire est normale. L'analyse toxicologique, à savoir recherche de plomb, arsenic, mercure, pesticides... au niveau du sang, de l'urine, des cheveux, par différentes méthodes, est négative. Le traitement donné est une association aspirine 2g/jour + Anafranil® (clomipramine) 75mg par jour + chlorhydrate de morphine 60 mg/jour pendant plusieurs semaines : une diminution partielle des symptômes est ainsi obtenue. Le patient sort de l'hôpital au bout d'une dizaine de jours. Au troisième mois, on note à l'électromyogramme une discrète atteinte axonale correspondant à une polyneuropathie périphérique touchant les fibres sensibles et motrices et prédominante sur les suraux. Au quatrième mois, l'Anafranil® est arrêté, ce qui est suivi d'une légère aggravation des symptômes. Au sixième mois, cet homme a toujours des sensations de brûlures au contact, à la chaleur et en avion. Un an après, des paresthésies à type de brûlures sont toujours présentes, ainsi qu'une grande sensibilité au froid et un œdème au niveau des pieds, à l'effort ou en fin de journée. Après deux ans, persistent toujours une gêne lors du port de chaussures serrées et une sensation de brûlures à la marche [6] [11]. Cet état séquellaire peut être rapporté à un phénomène de « pied de tranchée » : neuropathie secondaire au contact prolongé avec la glace et/ou l'eau glacée.

La femme présente un engourdissement des orteils, douloureux à la pression. Elle se soigne avec de l'homéopathie (Mercurius), inefficace, et du Rivotril®. Les symptômes s'améliorent rapidement. Après six mois, elle ressent toujours une sensibilité au froid et au chaud.

La fillette ne consomme pas de champignon. Elle ne présente pas de symptômes.

Ainsi, on peut donc remarquer que tous les consommateurs de « *Lepista inversa* » ont présenté des symptômes et que tous les malades ont consommés « *Lepista inversa* ». Les recherches toxicologiques environnementale (eau, habitat) et médicale sont restées négatives. Tout semble indiquer que l'ingestion de « *Lepista inversa* » est responsable de l'intoxication.

Un évènements va, par la suite, venir enrichir cette histoire : l'infirmière qui réalise les soins à domicile se souvient d'une histoire analogue survenue dans la région 17 ans auparavant.

1.1.2. INTOXICATIONS DE 1979 [43]

Le 11/10/1979, à 15 km du lieu de l'intoxication de 1996, à Bessans (Savoie) (figure n°1), une femme de 58 ans et sa fille de 35 ans ont consommé à deux repas consécutifs des « Petits Gris » et des champignons identifiés secondairement comme des « *Clitocybes blancs* ».

La femme de 58 ans a présenté, 24 heures après la consommation de champignons, des dysesthésies des mains et des pieds, paroxystiques, gênant la marche (sensation d'aiguilles) et un léger œdème. Ces troubles étaient résistants aux antalgiques (pentazocine ; Marcaïne® : bupivacaïne). A la troisième semaine, une électromyographie a montré une discrète atteinte axonale.

Sa fille de 35 ans a présenté des paresthésies très douloureuses au niveau des mains et des pieds, paroxystiques, gênant la mobilisation. Une discrète atrophie neurogène périphérique a été notée. Les symptômes se sont améliorés à la troisième semaine.

Après 3 semaines d'hospitalisation à Lyon, aucune explication satisfaisante n'a pu être donnée concernant ces deux femmes.

1.2. INTOXICATIONS JAPONAISES PAR *CLITOCYBE ACROMELALGA*

Un deuxième événement est le lien entre le phénomène observé et l'existence de *Clitocybe acromelalga*, également appelé Dokou-sassa-ko, « champignon aux brûlures » ou « champignon vénéneux du bambou » : c'est un champignon japonais responsable d'un syndrome similaire à celui décrit en France : un syndrome acroméalgique [10].

De nombreux cas ont été décrits depuis 1887 au Japon. D'année en année, les cas d'empoisonnement n'ont cessé de diminuer grâce à l'éducation du public en matière de champignons toxiques.

1.2.1. QUELQUES CAS D'INTOXICATION AU JAPON[36]

Le premier exemple concerne une femme de 34 ans. Cette femme, qui ne présentait pas d'antécédents médicaux, a consommé, dans une soupe, des Dokou-sassa-ko. Elle a ingéré deux bols par jour, trois jours de suite. Trois jours après le premier repas, elle s'est plainte de douleurs aiguës avec une élévation de température au niveau des doigts et des orteils. Au sixième jour, les douleurs se sont faites plus intenses, gênant la marche. Au dixième jour, on observait, au niveau des articulations douloureuses, des œdèmes. Des bains d'eau froide procuraient un léger soulagement tant que durait l'immersion. Les traitements classiques, tels qu'aspirine, pentazocine n'ont eu aucun effet. L'anesthésie épidurale par injection de lidocaïne n'a eu qu'un effet analgésique

médiocre. Les activateurs du métabolisme cérébral : citicholine, méclofénoxate, sont restés inefficaces. Les stéroïdes sont également restés inefficaces. La disparition des principaux symptômes a eu lieu au bout de 60 jours. Quatre mois après l'ingestion, un engourdissement persistait au niveau des quatre membres ; il était augmenté quand on réchauffait les extrémités. Quant aux fonctions hépatique et rénale, elles étaient normales. Aucune séquelle n'a été décrite.

Le deuxième exemple concerne une femme de 26 ans. Elle a consommé 3 Dokou-sassa-ko dans une soupe. Quatre jours après, elle ressentait des picotements dans les doigts et les orteils mais aucune douleur. L'engourdissement était accru par le réchauffement. La perfusion IV, pendant 5 jours, de citicholine, méchlorophénoxate et glutathion n'a pas donné de résultats. Les engourdissements ont disparu en environ 3 semaines sans traitement particulier. Les bilans hépatique et rénal étaient normaux. On ne retrouvait aucune séquelle.

Enfin, l'exemple d'une famille de 11 personnes qui avait consommé des Dokou-sassa-ko conservés 6 mois par dessiccation. Les champignons ont ensuite été cuits et consommés deux jours de suite. Il y a eu 3 intoxiqués. La dessiccation n'empêche donc pas les intoxications.

Quelques rares cas de décès [6] [11] ont été signalés. Un premier patient de 67 ans était décédé en 1887. Il avait fait un seul repas du champignon. Il s'en était suivi une insomnie totale, une tachycardie, un désordre psychique, un coma puis la mort.

Le second cas de décès concernait une femme dont l'âge n'est pas précisé, en 1916 [13].

Un troisième cas de décès s'est produit en 1940. Il s'agissait d'une femme de 72 ans qui a présenté des douleurs, des sensations de brûlures très aiguës.

Enfin, un quatrième cas, en 1948 : une femme de 51 ans suivie pour troubles mentaux. Cette femme, ainsi que sa famille, ont consommé le « fameux » champignon : 4 personnes ont été intoxiquées. La femme, en plus des troubles classiques, a présenté des crises de tétanie, ainsi que des vomissements. Elle décédait 3 semaines après le repas.

Les décès sont survenus chez des personnes affaiblies (préséniles, troubles psychiques, troubles cardiaques...), suite à l'épuisement général induit par des douleurs permanentes, des insomnies, l'impossibilité de s'alimenter, suite à des infections locales provoquées par des bains prolongés d'eau glacée.

Ces cas d'intoxications suite à l'ingestion de *C. acromelalga* sont caractéristiques, au Japon, du syndrome acroméalgique.

1.2.2. SYNDROME ACROMELALGIQUE [13][36]

Moins de 24 heures après l'ingestion du champignon japonais, *Clitocybe acromelalga*, apparaissent des lourdeurs d'estomac, des nausées, une asthénie, des sensations anormales et désagréables, la sensation d'avoir un grain de sable dans l'œil, la sensation de mâcher des grains de sable. Par contre, on remarque l'absence de troubles gastro-intestinaux habituels dans les intoxications fongiques.

Après 2 à 4 jours, commencent à se manifester une raideur, des picotements et une sensation de brûlure au niveau des doigts et des orteils, accompagnés d'un gonflement, d'un rougissement, d'un engourdissement des extrémités.

Les douleurs vont progressivement augmenter pour atteindre un maximum au sixième jour et persister environ 10 à 20 jours. Elles s'accompagnent d'un érythème et d'un œdème. Ces douleurs sont très violentes, gênent la mobilisation et le sommeil. Elles sont exacerbées au moindre contact, au moindre réchauffement et durant la nuit. Elles sont calmées par l'eau froide ou glacée. La gravité des symptômes est proportionnelle à la dose. Les bilans hépatique et rénal sont normaux.

Dans quelques cas, des picotements ont été observés au niveau de l'oreille externe, du centre du visage, de l'abdomen et des organes génitaux externes. Ont également été rapportés des cas d'hallucinations, une baisse de la sensibilité superficielle (tactile, douloureuse) et une augmentation de la sensibilité profonde. Un myosis est présent mais passe généralement inaperçu.

L'évolution est favorable en 8 jours à 5 mois : le plus souvent, les symptômes régressent à partir du 15ème jour puis disparaissent en 30 à 50 jours. L'évolution est sans séquelle, sinon des cicatrices cutanées, des chéloïdes. Il existe, jusqu'au 100ème jour, une possibilité de réapparition de picotements en cas de réchauffement des membres.

1.2.3. TRAITEMENT DE L'INTOXICATION PAR *CLITOCYBE ACROMELALGA* [13][36]

Une épuration digestive, du fait de l'apparition tardive des symptômes, ne peut être effectuée par administration de vomitifs, de charbon actif, de purgatifs...

L'élimination des toxines par hémoperfusion et hémodialyse a été associée dans un cas à un bon résultat. En effet, un patient atteint, au niveau des extrémités, des troubles classiques et ne pouvant plus marcher, a été hémoperfusé et hémodialysé 3 heures par jour pendant 3 jours. Le premier jour, l'inflammation a disparu. Le troisième jour, la marche est redevenue possible. Mais l'efficacité de cette technique lourde n'est pas prouvée.

En ce qui concerne le traitement de fond de la douleur, les analgésiques habituels sont sans effet. En effet, l'aspirine, la pentazocine, la morphine ont été inefficaces. L'anesthésie épidurale et l'injection de morphine dans l'espace épidural ont permis d'atténuer la douleur.

Des traitements annexes ont aussi été tentés. La perfusion IV d'acide nicotinique (propriétés vasodilatatrices) et d'ATP (acide adénosique ou triphosphadénine) permet une baisse notable de la douleur et des autres symptômes : injection de 30mg de chacun des produits puis les doses sont progressivement augmentées de 10 mg par jour, et ce, jusqu'à 150mg, jusqu'à disparition ou régression des symptômes. Mais l'efficacité de ce traitement n'est pas prouvée.

L'administration de vitamine B12 a permis de réduire la durée des symptômes.

L'injection IV d'atropine (parasympatholytique) (0,5 mg IM, 2 à 3 fois par jour) et de céphalantine (30 mg IM, 2 fois par jour) a conduit à une légère amélioration. Mais là encore, l'efficacité n'est pas prouvée.

Les corticostéroïdes et les activateurs du métabolisme cérébral (citicholine, glutathion, méchlorophénoxate) sont restés sans effet.

Les bains dans l'eau glacée se sont avérés être les plus efficaces mais sont sources d'infection, de nécrose cutanée et d'ulcères secondaires par gelures.

Ainsi, l'intoxication par « *Lepista inversa* » de cinq personnes en Maurienne reproduit de façon étonnante les symptômes d'empoisonnement par *Clitocybe acromelalga*, champignon connu jusqu'à présent uniquement au Japon et en Corée du Sud. Dans les deux situations, les symptômes apparaissent 24 heures après le repas toxique : paresthésies, engourdissement des extrémités, phénomènes vasomoteurs évoluant par poussées, le plus souvent nocturnes, avec douleurs des extrémités, œdème et inflammation. On ne retrouve ni signe digestif, ni signe hépatorénal. La symptomatologie semble dose dépendante, résistante aux traitements et régressant progressivement [11].

1.3. IDENTIFICATION DU CHAMPIGNON SAVOYARD

Dans le but d'identifier le champignon responsable des intoxications de Lanslebourg, un an après l'intoxication en Maurienne, en septembre 1997, un groupe de médecins et de mycologues grenoblois s'est rendu sur les lieux présumés de la cueillette de 1996. Ce groupe a été conduit sur les lieux supposés de la cueillette par une des personnes intoxiquées, le ramasseur qui avait généreusement offert les champignons ayant disparu (deux contacts téléphoniques ont tout de même été possibles). Une

quantité importante du champignon a ainsi pu être ramassée et une description botanique être réalisée [9].

1.3.1. DESCRIPTION DU CHAMPIGNON SAVOYARD[9]

La récolte a été effectuée le 6 septembre 1997 dans deux stations près de Lanslebourg, distantes l'une de l'autre de 100 à 200m, à 1400m d'altitude. Les champignons ont été ramassés sous des épicéas, sur une litière d'aiguilles. Dans l'une des deux stations, on a noté aussi la présence de genévriers et de mélèzes. Les champignons étaient groupés en colonies de plusieurs dizaines d'exemplaires. A cette période de l'année, le temps était relativement sec et la poussée fongique était pratiquement nulle dans toute la région à l'exception du champignon savoyard et de *Geastrum sessile* (Sow.) Pouzar à proximité. Cette description a fait l'objet d'une publication en avril 1998, à la base de ce qui suit.

Le chapeau, de 4-7cm de diamètre, est convexe à plan-convexe ou bombé chez les jeunes exemplaires, puis nettement déprimé mais jamais franchement infundibuliforme. La marge est nettement et longuement enroulée, crénelée à très courtement cannelée-costulée. Il est teinté en jaune ocre clair à brun jaunâtre, puis roussit fortement à partir du disque pour devenir parfois brun rougeâtre chez les exemplaires âgés. Il est subtomenteux à franchement squamuleux, au moins au niveau du disque, orné de minuscules écailles plus ou moins dressées et à pointe roussâtre au

moment de la cueillette, puis apprimées et entièrement rousses, plus foncées que le fond. Il est un peu visqueux à l'humidité.

Les lames sont moyennement serrées (10 grandes lames par cm à la marge) avec une lamellule entre chaque grande lame, décurrentes. Elles sont subconcolores au chapeau ou plus pâles et terminées nettement sur le pied par un liseré blanc. Elles sont séparables quelques heures après la cueillette. L'arête est entière et concolore. La sporée semble rosé jaunâtre.

Le stipe, de 2-5X0,4-1,2cm, est subcylindrique, parfois un peu renflé à la base. Il est subconcolore au chapeau et aux lames, taché de roussâtre à la fin. Il est pruineux sur toute sa longueur sauf la base qui est cotonneuse et agglomère fortement les aiguilles de la litière.

La chair est relativement épaisse dans le chapeau, fibreuse dans le pied, un peu élastique. Elle est pâle, crème à jaunâtre sale ou isabelle. Sa saveur est plutôt agréable au début puis un peu âprescente après mastication. Son odeur est forte, nettement aromatique, agréable, de savonnette parfumée, puis écœurante.

Les spores, de 4-5x2,5-3,5- (4) μ , sont elliptiques et guttulées. Le caractère cyanophile de la sporée, la couleur de la sporée en masse et l'éventuelle présence de verrues font l'objet de discussions dont l'enjeu est la détermination du genre : Clitocybe ou Lepista. Les basides sont bouclés. L'épicutis est constitué d'hyphes plus ou moins enchevêtrées et bouclées [35]. Le pigment est pariétal (lisse) ou mixte, vacuolaire jaune dans les articles terminaux.

Suite à cette description, des comparaisons ont été effectuées avec différents champignons très proches. On a comparé tout d'abord le champignon savoyard avec *L. inversa*, puisqu'il y aurait eu confusion entre les deux lors de la cueillette de 1996 ; ensuite, on l'a comparé avec *C. acromelalga*, la symptomatologie des intoxications par ces deux champignons étant pratiquement identique ; enfin, on a comparé le champignon savoyard avec *C. amoenolens* Malençon : en effet, à la suite de la publication de la description, des mycologues affirment reconnaître *C. amoenolens* [37].

1.3.2. DESCRIPTION DE *LEPISTA INVERSA* [33]

Lepista inversa (figure n°2), également appelé *Clitocybe inversa* ou Clitocybe renversé, se développe sur sol acide, à environ 1450m d'altitude, sous les mélèzes, dans des bois de résineux ou de feuillus, de l'été à l'automne. On trouve ce champignon en groupe ou en rond. C'est un champignon très commun, donné comestible.



Figure n°2 d'après «LAMAISON J.L., POLESE J.M. Grand guide encyclopédique des champignons.Artemis, 1998,78. »

Le chapeau, de 3-10cm de diamètre, est convexe-plan puis précocément profondément déprimé, prenant un aspect d'entonnoir à l'état adulte. La marge est plus

ou moins étroitement enroulée, irrégulière ou lobée, mince. Il est de couleur crème orangé à rouge, voire brun avec l'âge. Il est non squameux ou peut présenter des plaques écailleuses plus colorées que le fond, plaques qui résultent d'un éclatement de la cuticule par temps sec [27]. Il est luisant et lisse à l'humidité.

Les lamelles sont très serrées, très minces et très étroites (2-5mm). Elles sont très décurrentes (plus décurrentes que la plupart des *Clitocybes*) et séparables (à la différence des *Clitocybes*). Elles sont ivoires puis crèmes puis crème incarnat orangé. L'arête est entière, plus foncée que les faces, roussâtre avec l'âge. La sporée est blanche.

Le pied, de 3-7x0,3-1,6cm, est évasé vers le haut, renflé au milieu ou à la base. Il est blanchâtre à ivoire, puis crème ocracé ou roussâtre plus ou moins vif, rayé de fibrilles roussâtres. Il est lisse, à base tomenteuse-feutrée agglutinant les aiguilles ou les feuilles mortes.

La chair est mince au-dessus des lames, plus fibreuse sous le cortex, cassante. Elle est blanchâtre pâle, rougissante à la coupe. Elle est sans odeur particulière ou odeur agréable fongique. Sa saveur rappelle celle de *Marasmius oreades* (Bolt. : Fr) Fr.

Les spores, de 3,5-4,7x2,7-3,5 μ , sont rondes ou très courtement elliptiques, non amyloïdes, verruqueuses, guttulées et cyanophiles. Les basides sont étroitement clavées. L'épicutis est formé d'éléments rameux, grêles, bouclés aux cloisons [34]. Le pigment est mixte.

Le champignon savoyard présente effectivement une grande ressemblance avec *L. inversa*, d'où la confusion initiale, mais on peut conclure que ce sont deux espèces bien distinctes. Elles se différencient notamment par la présence de deux caractères bien spécifiques chez le champignon savoyard : sa cuticule squameuse et sa forte odeur aromatique [9]. De plus, on ne retrouve aucune indication sur une éventuelle toxicité de *L. inversa*, si ce n'est un cas dont la cause de l'intoxication est extrinsèque au champignon lui-même : des Clitocybes renversés se trouvaient dans une sapinière en contrebas d'un champ de maïs. Ce champ avait été traité par des désherbants. Un gros orage, après l'épandage de phytohormones, avait entraîné celles-ci par ruissellement jusque dans la sapinière. Les ramasseurs de Clitocybes furent malades cette année-là, alors qu'habituellement aucun incident n'avait lieu [5].

1.3.3. Description de *Clitocybe acromelalga* [19][22]

La similitude des symptômes provoqués, d'une part par le champignon savoyard, et d'autre part par *Clitocybe acromelalga*, pouvait laisser suggérer une implantation de *Clitocybe acromelalga* en Savoie. En effet, *C. acromelalga* se développe, au Japon, dans une zone froide et montagneuse, climat qui est comparable dans la vallée de la Maurienne. De plus, à Lanslevillard (proche de Lanslebourg), se trouve un centre de vacances d'Air France. Le personnel naviguant, se déplaçant dans le monde entier, aurait pu être à l'origine d'un transport de spores de champignons [13]. Ce mécanisme de transport de spores a déjà été établi avec *Anthurus archeri* (Berk.)Dring qui, originaire d'Australie puis transporté dans les Vosges, a ensuite essaimé dans l'ensemble du territoire français.

La première description, par un mycologue dénommé Ichimura, de *Clitocybe acromelalga* (figure n°3) date de 1918 [53]. Le mot *acromelalga* provient du grec : akros : extrémité ; melos : membre ; algos : douleur [41]. C'est un champignon qui provoque des « douleurs des extrémités des membres ».

Il s'agit d'un champignon qui se développe à l'automne (de septembre à octobre, novembre), en larges cercles sur une litière de feuilles en décomposition dans les forêts de bambous (*Phyllostachys bambusoides*), de bambous nains (genres *Sassa* et *Pseudosassa*), dans les bois mêlés d'un chêne asiatique (*Quercus serrata*) et de divers *Fagus*, sous les Ormes du Caucase (*Zelkova serrata*) et sous les Camélias (*C. japonica* var. *decumbens*), au dessus de 200m. Il est assez fréquent au Japon. On peut également le trouver en Corée du Sud. Il n'a jamais été décrit en-dehors de ces régions [41]. Ce champignon ressemble à d'autres espèces comestibles : *Clitocybe gibba* (Pers. : Fr.)Kummer, *Armillaria mellea* (Vahl : Fr.)Kummer, *Lactarius sanguifluus* (Paulet : Fr.)Fr., *Clitocybe inversa* [20] [36].



Figure n°3 d'après « Moreau P.A. Enquête sur un toxique mystérieux. Spécial Champignons. De la cueillette à l'assiette. Novembre/décembre 2000, n°22, p.14-16 ».

Le chapeau, de 3 à 10 cm, est en forme de large entonnoir, à dépression centrale peu profonde. La marge est enroulée puis étalée, sinueuse, souvent fendillée, irrégulière, beaucoup plus pâle que le disque. Il est jaune orangé sombre à rouge brique. Il est glabre et lisse, visqueux par temps humide.

Les lames sont serrées à très serrées, minces. Elles sont longuement décurrentes. Elles sont blanchâtres puis crèmes. La sporée est blanche.

Le pied, de 3-7cmx5-15cm, est cylindrique, égal ou un peu renflé en bas, sinueux. Il est concolore au chapeau. La base est prulineuse, avec présence de feuilles mortes agglomérées sur le pied.

La chair est mince dans le chapeau, fibreuse à élastique dans le pied. Elle est blanchâtre à isabelle. On note une odeur peu perceptible. La saveur est insipide.

Les spores, de 1,6-4x2-3 μ , sont subglobuleuses, lisses, guttulées. L'épicutis est constitué d'hyphes relativement parallèles, par endroits ascendantes.

Un certain nombre d'éléments témoignent que le champignon savoyard n'est pas *Clitocybe acromelalga*. La cuticule est nettement squamuleuse, au moins chez les exemplaires adultes (alors qu'elle est glabre pour *C. acromelalga*). Les lames sont moyennement serrées (alors qu'elles sont serrées à très serrées pour *C. acromelalga*). Le champignon savoyard présente une odeur forte, nettement aromatique (alors que *C. acromelalga* présente une odeur peu perceptible) [9]. Les spores du champignon savoyard sont plus larges [35] que celles de *C. acromelalga*.

1.3.4. DESCRIPTION DE *CLITOCYBE* *AMOENOLENS*[32]

Clitocybe amoenolens (figure n°4) se développe en petites troupes claires dans les cédraies calcaires pures (*Cedrus libanotica* var. *atlantica*) ou mêlées de *Quercus ilex* et *Ilex aquifolium* du Moyen Atlas central, à l'automne. C'est un champignon peu commun, dont la comestibilité est inconnue. Il n'était décrit qu'au Maroc jusqu'en 1987, date à laquelle ce champignon a été identifié en Maurienne. Par la suite, il sera également trouvé dans les Hautes-Alpes [37] [40].



Figure n°4 d'après « Moreau P.A. Enquête sur un toxique mystérieux. Spécial Champignons. De la cueillette à l'assiette. Novembre/décembre 2000, n°22, p.14-16 ».

Le chapeau, de 3,9-8,5cm de diamètre, est légèrement mamelonné puis plan puis un peu déprimé autour du mamelon [7] qui s'efface peu à peu, le centre se déprimant jusqu'à devenir cyathiforme chez les exemplaires très âgés, avec des bords incurvés. La marge est lisse, régulière ou sinuée-lobée avec l'âge, d'abord enroulée puis étalée, mince, crème pâle, souvent guttulée. Il est pâle crème-beige puis le centre devient beige rosé à

brun-roux ou fauve orangé terne, plus sombre au niveau du disque, plus pâle et souvent guttulé en périphérie. Il est subtomenteux à feutré, pratiquement glabre à la fin sauf au niveau de la marge qui reste tomenteuse, légèrement craquelée vers le centre. Il est mat puis lustré et légèrement visqueux à l'humidité.

Les lames sont très serrées, étroites et inégales, plutôt arquées à plus ou moins décurrentes ou nettement décurrentes. Elles sont blanchâtres puis beige roussâtre ou ocre-jaune pâle. L'arête est entière, glabre, crème, rose argileux, fonçant peu à peu jusqu'à fauve orange. La sporée est blanche.

Le pied, de 2-4,5- (6,5)x0,6-1,4cm, est cylindrique, la base étant un peu élargie et agglomérant les aiguilles et les feuilles mortes. Il est blanc à crème rosé puis fauve roux à la base, concolore au chapeau ou un peu plus pâle. Il est lisse, fibreux. Le revêtement est mat, filamenteux à cotonneux.

La chair est épaisse au disque (1 à 1,4cm), amincie au-dessus des lames. Elle est blanche dans le chapeau, beige roussâtre dans le cortex du stipe. Elle est élastique, un peu fibreuse. La saveur est douce, fongique, parfois très faiblement terreuse-farineuse. Son odeur est très remarquable et forte : fruitée aromatique, balsamique.

Les spores, de 4,5-6,5x2,8-4 μ m, sont ovoïdes à elliptiques, non cyanophiles, lisses. Les basides sont tétrasporiques, bouclées, longuement clavées. L'épicutis est de type lâche, constituée d'hyphes entrelacées, couchées ou ascendantes [7]. Le pigment est non vacuolaire, soit pariétal lisse, soit intracellulaire.

Toutes les caractéristiques entre le champignon savoyard et *C. amoenolens* ne concordent pas (lames moyennement serrées ou très serrées, couleur de la sporée...). Ces caractères sont cependant difficiles à obtenir. Pourtant, pour certains mycologues [34], il ne fait aucun doute que le champignon savoyard est *C. amoenolens* bien que les spores soient données respectivement cyanophiles et non ou très faiblement verruqueuses, et non cyanophiles et lisses. Ces deux critères (cyanophilie et ornementation des spores) sont difficiles à apprécier, ce qui peut induire des erreurs d'interprétation. De nouvelles cueillettes devraient permettre de confirmer définitivement la détermination du champignon savoyard.

Par la suite, une extraction des toxines du champignon savoyard pourrait être réalisée. L'ingestion de ce champignon provoquant la même symptomatologie que l'ingestion de *C. acromelalga*, on s'attend à retrouver les mêmes toxines dans le champignon savoyard que dans *C. acromelalga*, et notamment les acides acroméliques A et B.

2. LES TOXINES DE *CLITOCYBE*

***ACROMELALGA* ET LEURS**

LIENS ENTRE ELLES

La toxicité particulière du champignon *Clitocybe acromelalga* a suscité l'intérêt des scientifiques japonais qui se sont donc intéressés aux principes toxiques du champignon. Leurs travaux ont permis d'isoler, au fil des années, un peu plus d'une vingtaine de molécules.

Parmi ces différentes molécules, les acides acroméliques, et notamment les acides acroméliques A et B qui se sont révélés très toxiques chez la souris, sont considérés comme les principales toxines du champignon. Des intermédiaires de la synthèse de ces acides acroméliques ont été mis en évidence lors de l'extraction. Le lien structural de ces acides acroméliques avec l'acide glutamique, acide aminé exciteur du système nerveux central, pourrait expliquer l'activité biologique de ces molécules. D'autres molécules extraites du champignon ont en commun avec les acides acroméliques de contenir dans leur structure la fraction glutamate. Ainsi, ces molécules pourraient également être en partie responsables des effets toxiques du champignon.

Enfin, un certain nombre des molécules isolées ne contenant pas une fraction glutamate dans leur structure présente aussi une activité toxique qui pourrait s'ajouter à la toxicité des acides acroméliques.

2.1. LES TOXINES CONTENANT LA FRACTION ACIDE GLUTAMIQUE

2.1.1. LES ACIDES ACROMELIQUES

Jusqu'à présent, cinq types d'acides acroméliques différents ont pu être mis en évidence dans le champignon *Clitocybe acromelalga*.

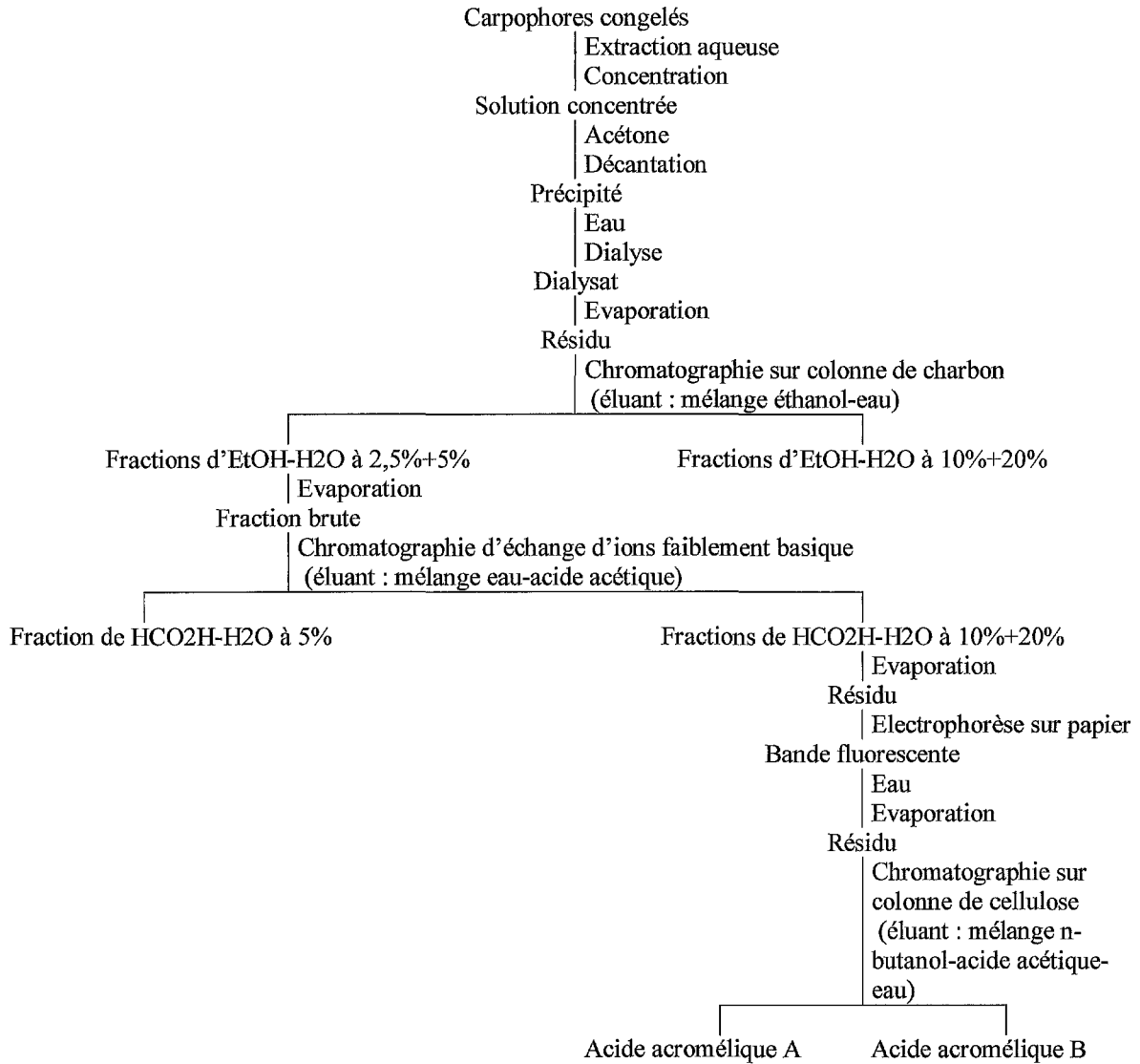
La toxicité de trois d'entre eux a été démontrée : acides acroméliques A, B et C. Les acides acroméliques A et B se sont révélés être de puissants neuroexcitateurs : l'injection intrapéritonéale chez des souris, à des doses, respectivement de 7 et 8 mg/kg, provoque une extension tonique des pattes arrières, une convulsion épileptique puis la mort. L'injection intrapéritonéale d'acide acromélique C provoque les mêmes symptômes aux souris, la dose létale étant de 10 mg/kg [15]. Les acides acroméliques sont ainsi considérés comme les principes toxiques de *C. acromelalga*.

2.1.1.1. EXTRACTION DES ACIDES ACROMELIQUES A ET B [24]

Aux carpophores congelés de *Clitocybe acromelalga*, on ajoute de l'eau pour la dissolution des principes hydrosolubles, puis on effectue une concentration. On recueille la solution concentrée à laquelle on ajoute de l'acétone pour éliminer les substances liposolubles. Après décantation, on récupère un précipité. Ce dernier est dissout dans l'eau et une dialyse est effectuée. On récupère un dialysat que l'on évapore. Le résidu obtenu est soumis à une chromatographie sur colonne de charbon et élué par un mélange éthanol-eau à différentes concentrations : 2,5%, 10% et 30%. On récupère les deux premières fractions que l'on évapore. La fraction brute est ensuite soumise à une chromatographie d'échange d'ions faiblement basique (HCO₂⁻) puis éluee avec le mélange acide acétique-eau à différentes concentrations : 5%, 10% et 20%. On récupère les deux dernières fractions que l'on évapore. Le résidu est soumis à une électrophorèse sur papier. Une bande fluorescente est récupérée, éluee avec de l'eau puis évaporée. Le résidu est soumis à une chromatographie sur poudre de cellulose avec pour éluant un mélange n-butanol-acide acétique-eau (6 :2 :1). On obtient ainsi l'acide acromélique A

(Rf : 0,41) et l'acide acromélique B (Rf : 0,28). Chacun des acides acroméliques est finalement purifié par une nouvelle électrophorèse sur papier.

A partir de 5,4kg de carpophores congelés, on a ainsi obtenu 110µg d'acide acromélique A pur et 40µg d'acide acromélique B pur.



2.1.1.2. BIOSYNTHESE DES ACIDES ACROMELIQUES

a) SCHEMA DE BIOSYNTHESE (figure n°5)

Il peut être admis que tous les composés de la famille des acides acroméliques obtenus de ce champignon sont dérivés de la biosynthèse de la DOPA [49] :

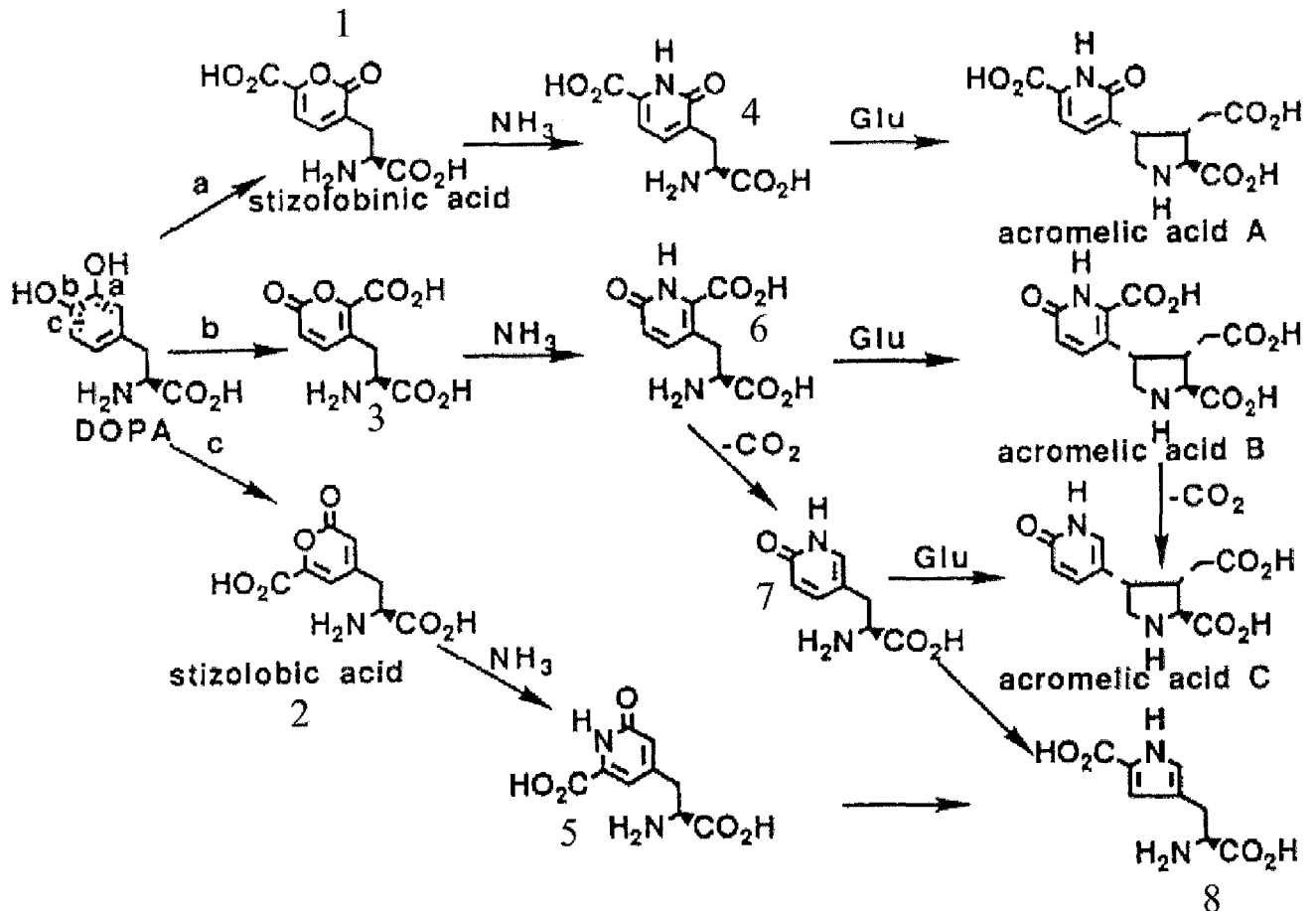


Figure n°5 d'après « YAMANO K. and SHIRAHAMA H. New aminoacids from the poisonous mushroom *Clitocybe acromelalga*. *Tetrahedron*, 1992, **48** : 1457-1464. »

1 : acide stizolobinique

2 : acide stizolobique

3 : isomère de l'acide stizolobique

4 : 3-(6-carboxy-2-oxo-3-pyridyl)-L-alanine

5 : 3-(6-carboxy-2-oxo-4-pyridyl)-L-alanine

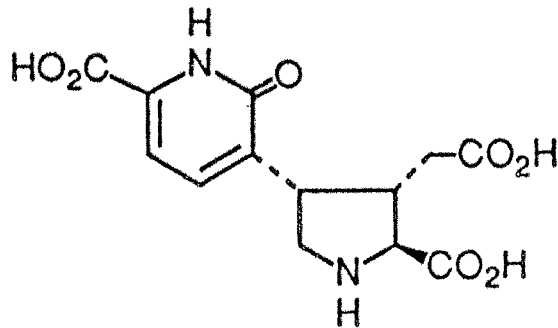
6 : isomère de 3-(6-carboxy-2-oxo-4-pyridyl)-L-alanine

7 : 3-(2-oxo-5-pyridyl)-L-alanine

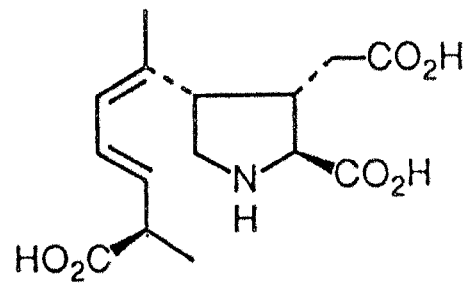
8 : 3-(2-carboxy-4-pyrrolyl)-L-alanine

Les deux substances acides acroméliques A et B sont voisines des neurotransmetteurs acide kaïnique et acide domoïque [19] : ressemblances étroites entre les structures :

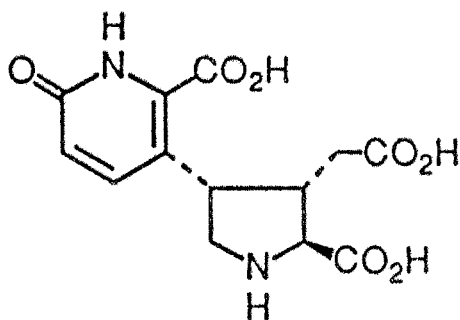
Acide acromélique A



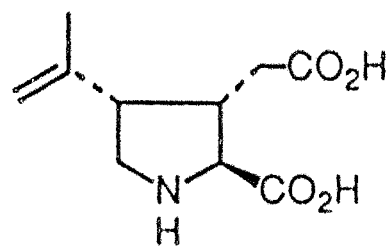
Acide domoïque



Acide acromélique B



Acide kaïnique



Ces deux acides, kaïnique et domoïque, sont des aminoacides excitateurs exogènes : ce sont des dépolarisants très actifs des neurones par activation d'un sous-type des récepteurs de l'acide glutamique.

On sait que la biogenèse des acides kaïnique et domoïque (figure n°6) se fait par la condensation d'une unité isoprène avec l'acide glutamique puis cyclisation pour former un cycle pyrrolidine :

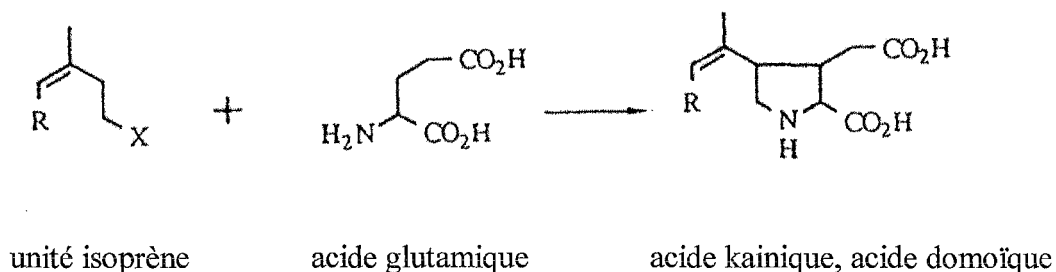


Figure n°6 d'après « KONNO K., HASHIMOTO K., OHFUNE Y., SHIRAHAMA H., MATSUMOTO T. *Acromelic acids A and B. Potent neuroexcitatory aminoacids isolated from Clitocybe acromelalga. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 4807-4815.* »

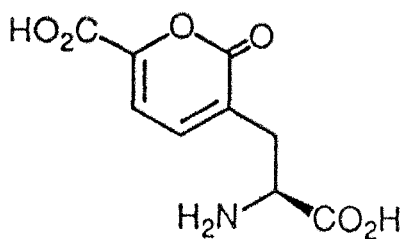
Ceci suggère que la fraction pyrrolidine des acides acroméliques A et B provient de l'acide glutamique. La portion aromatique proviendrait de la DOPA.

b) LES INTERMÉDIAIRES DE BIOSYNTHESE ISOLES A PARTIR DE C. ACROMELALGA

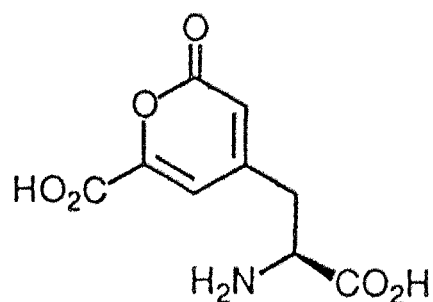
Lors de l'extraction des toxines de *C. acromelalga*, un certain nombre de molécules isolées se sont révélées être des intermédiaires dans la biosynthèse des acides acroméliques.

➤ Acide stizolobinique et acide stizolobique [17][18]

Acide stizolobinique



Acide stizolobique



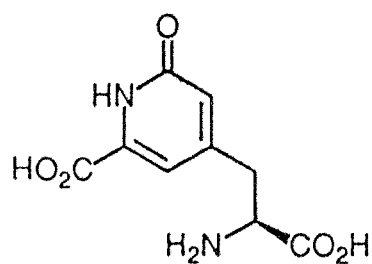
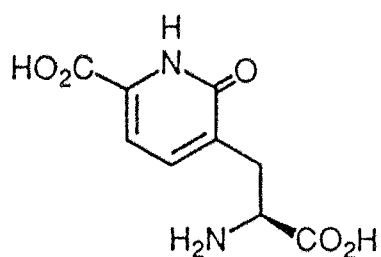
La fission du cycle catéchol de la DOPA puis une recyclisation en cycle pyrone donnent les acides stizolobinique (1 de la figure n°5) et stizolobique (2 de la figure n°5).

Ces deux acides mis en évidence dans le champignon *C. acromelalga* sont des précurseurs des acides acroméliques. D'après la voie de biosynthèse, il est fort probable que l'isomère de l'acide stizolobique (3 de la figure n°5) soit présent dans le champignon.

➤ 3-(6-carboxy-2-oxo-3-pyridyl)-L-alanine et 3-(6-carboxy-2-oxo-4-pyridyl)-L-alanine [50]

3-(6-carboxy-2-oxo-3-pyridyl)-L-alanine

3-(6-carboxy-2-oxo-4-pyridyl)-L-alanine



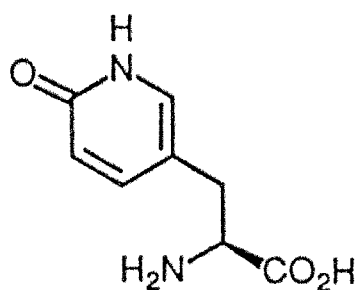
Ces deux composés, 3-(6-carboxy-2-oxo-3-pyridyl)-L-alanine (4 de la figure n°5) et 3-(6-carboxy-2-oxo-4-pyridyl)-L-alanine (5 de la figure n°5), sont obtenus par remplacement de l'atome d'oxygène du cycle pyrone, respectivement de l'acide stizolobinique et de l'acide stizolobique, par un atome d'azote. De la même manière, à partir de l'isomère de l'acide stizolobique, doit être présent dans le champignon l'isomère de la 3-(6-carboxy-2-oxo-4-pyridyl)-L-alanine (6 de la figure n°5).

Une condensation avec l'acide glutamique de ces derniers composés conduit aux acides acroméliques A et B : d'une part, condensation avec l'isomère de la 3-(6-carboxy-2-oxo-4-pyridyl)-L-alanine pour donner l'acide acromélique B, et d'autre part,

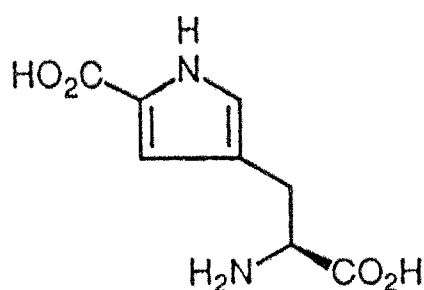
condensation avec la 3-(6-carboxy-2-oxo-3-pyridyl)-L-alanine pour donner l'acide acromélique A.

➤ 3-(2-oxo-5-pyridyl)-L-alanine et 3-(2-carboxy-4-pyrrolyl)-L-alanine[49]

L-3-(2-oxo-5-pyridyl)-alanine



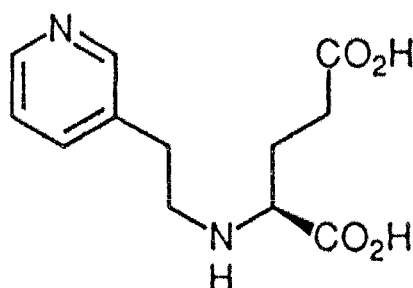
L-3-(2-carboxy-4-pyrrolyl)-alanine



La 3-(2-oxo-5-pyridyl)-L-alanine (7 de la figure n°5) est un produit apparenté dans la biosynthèse des acides acroméliques A et B, obtenu par décarboxylation de l'isomère de la 3-(6-carboxy-2-oxo-4-pyridyl)-L-alanine. Un dérivé de la 3-(2-oxo-5-pyridyl)-L-alanine a aussi été isolé : la 3-(2-carboxy-4-pyrrolyl)-L-alanine (8 de la figure n°5).

Quant à l'acide acromélique C, deux possibilités de biosynthèse sont envisageables : l'une par décarboxylation de l'acide acromélique B, l'autre par condensation de l'acide glutamique avec la 3-(2-oxo-5-pyridyl)-L-alanine.

➤ Acide N-[2-(3-pyridyl)éthyl]-L-glutamique [39]



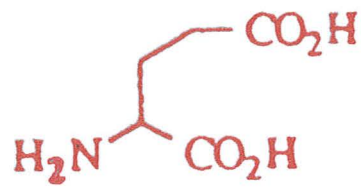
Une dernière molécule, l'acide N-[2-(3-pyridyl)éthyl]-L-glutamique, semble être dérivé d'un composé originaire de la DOPA par condensation avec l'acide glutamique. Les composés correspondants pourraient être des précurseurs clés des divers acides acroméliques.

2.1.1.3. RELATION STRUCTURALE ENTRE LES ACIDES ACROMELIQUES ET L'ACIDE GLUTAMIQUE

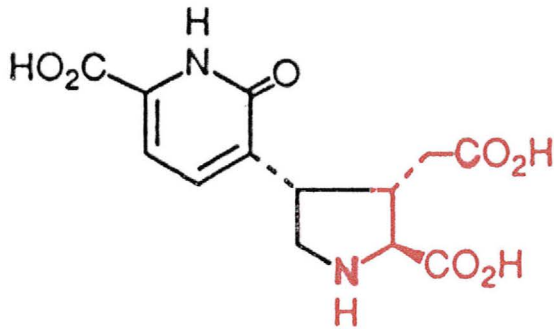
Chacun des cinq acides acroméliques connus jusqu'à présent possède la même structure de base. L'unité acide glutamique fait partie de cette structure commune et est responsable de l'activité biologique de ces molécules.

Pour qu'un acide aminé soit actif au niveau des récepteurs du glutamate, il doit présenter deux groupes acides : un en position α et le deuxième en position ω [3]. Pour conserver cette puissance d'activité, il est essentiel que la fraction aromatique ait un caractère donneur d'électrons et que les substituants en position C3 et C4 du cycle pyrrolidine aient une orientation trans l'un par rapport à l'autre [23].

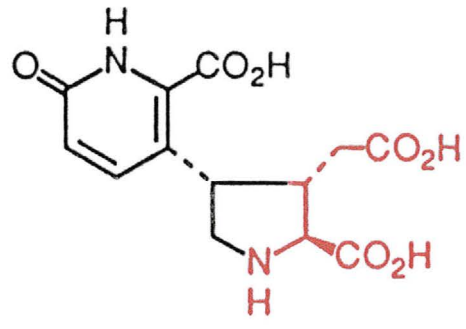
Acide glutamique



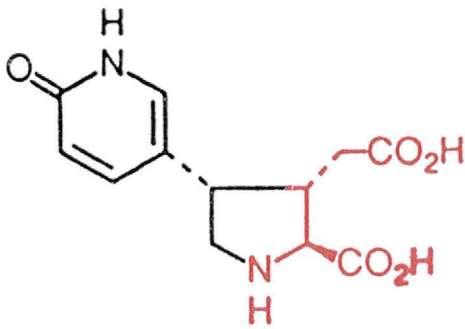
Acide acromélique A



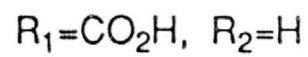
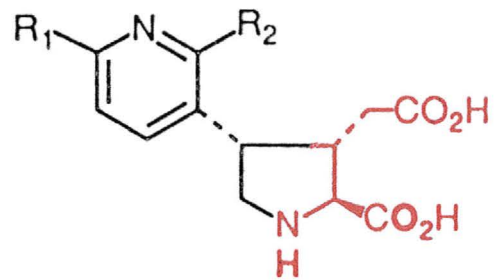
Acide acromélique B



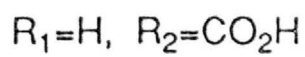
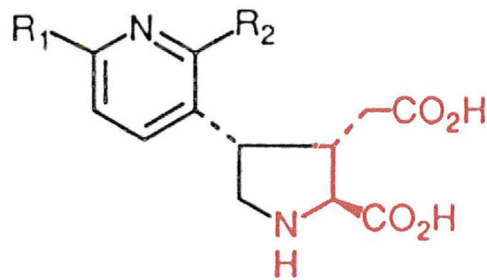
Acide acromélique C



Acide acromélique D

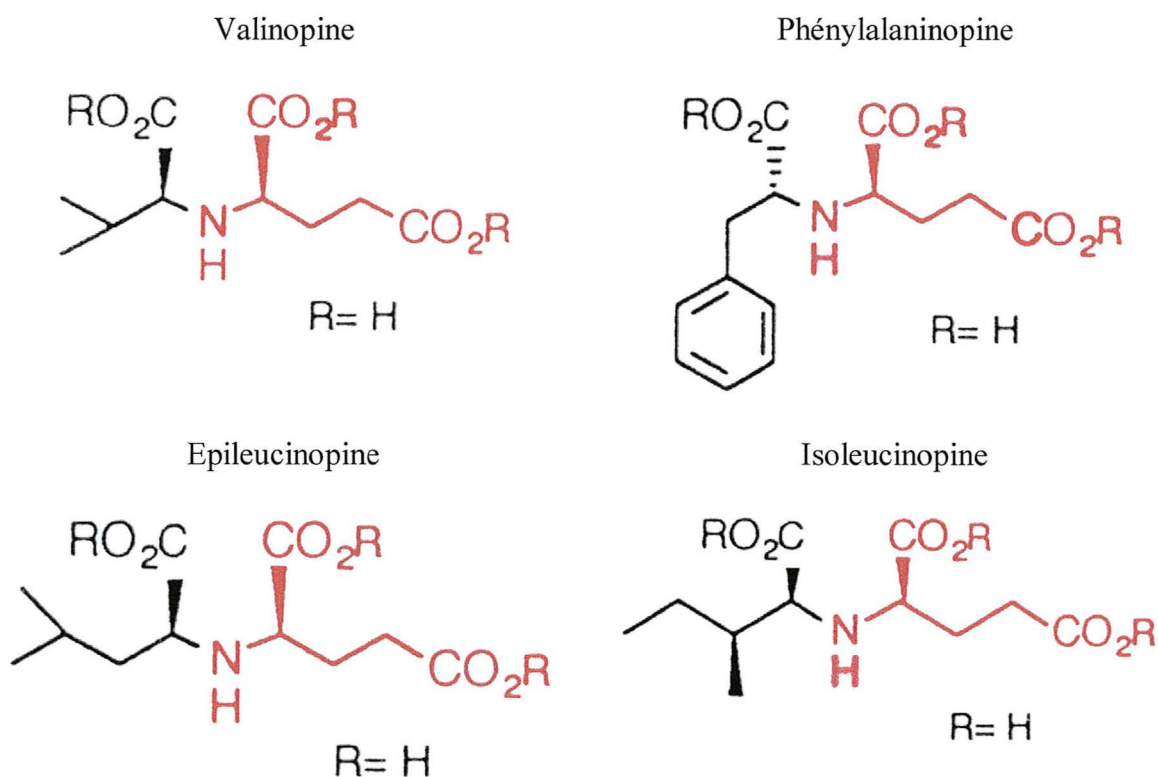


Acide acromélique E



2.1.2. LES AUTRES TOXINES CONTENANT LA FRACTION ACIDE GLUTAMIQUE

- Valinopine, phénylalaninopine, épileucinopine, isoleucinopine[14][18]



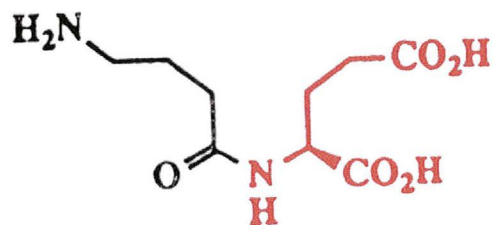
La valinopine est formée de deux unités : valine et acide glutamique connectées par un atome d'azote. La phénylalaninopine est composée d'unités phénylalanine et acide glutamique. L'épileucinopine est composée d'unités leucine et acide glutamique. L'isoleucinopine est composée d'unités isoleucine et acide glutamique.

Chacun de ces quatre acides aminés est composé de deux unités, l'unité acide glutamique étant constante dans les quatre acides aminés. L'épileucinopine et

l'isoleucinopine sont deux isomères : l'unité leucine de l'épileucinopine est remplacée par l'isoleucine dans l'isoleucinopine.

Tous les quatre contiennent le squelette de l'acide glutamique : on peut donc s'attendre à ce qu'ils aient une action excitatrice sur le système nerveux central des mammifères.

➤ Acide N-(γ -aminobutyryl)-L-glutamique [52]

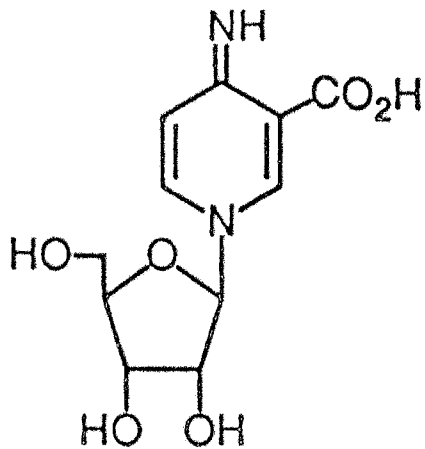


Il s'agit d'un peptide contenant du glutamate ; il montre donc une activité convulsivante potentielle.

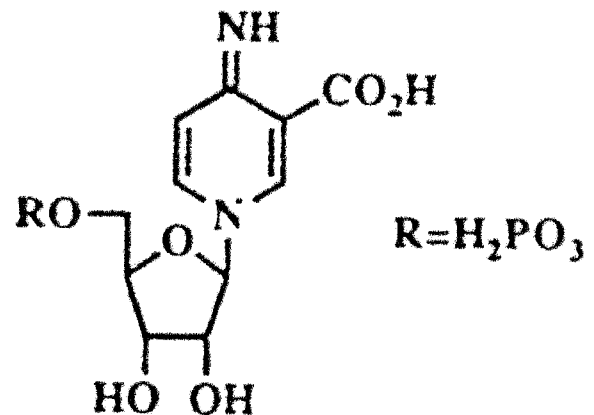
2.2. LES TOXINES NE CONTENANT PAS LA FRACTION ACIDE GLUTAMIQUE

➤ Clitidine et clitidine 5'-mononucléotide

Clitidine



Clitidine 5'-mononucléotide

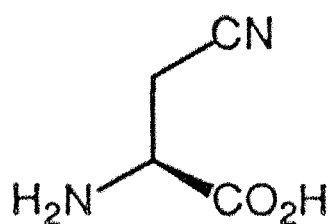


La clitidine est un nucléoside dérivé du NAD (Nicotinamide Adénine Dinucléotide : coenzyme de nombreuses déshydrogénases). Sur le plan de son activité biologique, on note une dose létale DL₅₀ ≈ 50 mg/kg par injection intrapéritonéale chez des souris [25].

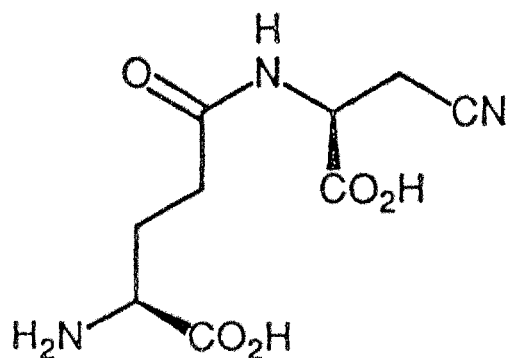
Son mononucléotide, la clitidine 5'-mononucléotide, a également été isolé. C'est un dérivé d'acide phosphorique de la clitidine : il doit probablement être métabolisé en clitidine dans le champignon. L'injection intrapéritonéale chez la souris donne à peu près la même toxicité que la clitidine, à savoir une DL₅₀ ≈ 50 mg/kg [51].

➤ β -cyano-L-alanine et N-(γ -L-glutamyl)- β -cyano-L-alanine[16]

β -cyano-L-alanine



N-(γ -L-glutamyl)- β -cyano-L-alanine



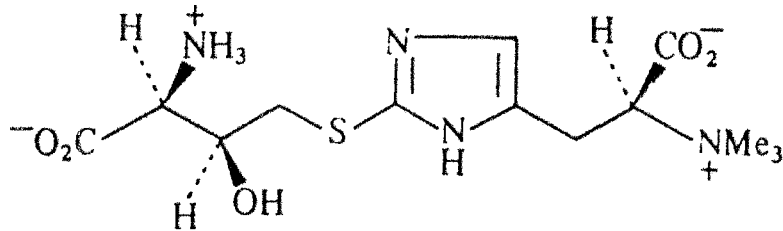
La N-(γ -L-glutamyl)- β -cyano-L-alanine est un dipeptide formé de l'acide aminé β -cyano-L-alanine et d'acide glutamique.

La toxicité du champignon est en partie attribuée à ces deux composés cyanogénétiques connus pour leurs propriétés neurotoxiques lathyrogènes. Le lathyrisme est une intoxication provoquée par l'ingestion d'aliments contenant de la farine de gesse. Cette intoxication se révèle par une paraplégie spasmodique très accentuée. On la retrouve de façon endémique dans certains pays du monde où est ingéré un légume : *Lathyrus sativus*. Le toxique est la N-oxalyl-amino-L-alanine : un acide aminé aux propriétés excitotoxiques puissantes.

Ces deux composés, β -cyano-L-alanine et N-(γ -L-glutamyl)- β -cyano-L-alanine, coexistent dans une plante appelée *Vicia sativa*. La β -cyano-L-alanine, seul acide aminé libre non protéique des eucaryotes possédant le groupe cyano, est trouvé de façon caractéristique dans le genre *Vicia*. *C. acromelalga* est le premier exemple dans lequel se trouve la β -cyano-L-alanine en-dehors de ces plantes. Ce cyanoacide aminé est connu pour produire une hyperactivité irréversible, des tremblements, une rigidité. Les

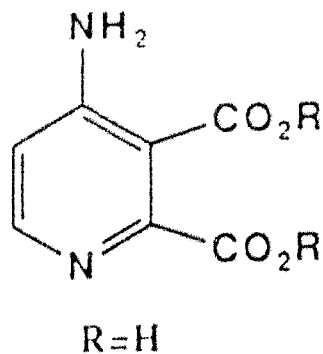
symptômes causés par l'ingestion de *C. acromelalga* peuvent donc aussi être attribués à la β -cyano-L-alanine et son γ -glutamyl peptide.

➤ Clithionéine [26][36]



La clithionéine est un acide aminé bêtaïne. Une activité toxique est retrouvée après injection dans la cavité abdominale de souris.

➤ Acide 4-aminopyridine-2,3-dicarboxylique [21]



Il s'agit d'un dérivé pyridine qui n'a pas d'effet létal chez les souris mais une activité biologique est tout de même attendue car l'acide pyridine-2,3-dicarboxylique est connu pour produire des lésions axonales modérées.

Toutes ces molécules ont été isolées à partir du champignon japonais *C. acromelalga*. La toxicité de ce dernier est attribuée principalement aux acides acroméliques. Il existe une grande probabilité pour que l'on retrouve ces acides acroméliques, ainsi que leurs dérivés, dans le champignon français découvert en Savoie. Dans le but de vérifier cette hypothèse, l'extraction des principes toxiques du champignon savoyard doit être réalisée.

3. PROPRIETES DES TOXINES

3.1. LE GLUTAMATE ET SES RECEPTEURS

La transmission synaptique excitatrice est la plus répandue dans le système nerveux central. Elle met en jeu des récepteurs aux acides aminés excitateurs. Le glutamate est le neurotransmetteur de la plupart de ces synapses. Il existe une grande diversité fonctionnelle des récepteurs du glutamate, récepteurs qui sont au centre de nombreux processus physiologiques et pathologiques. Ils sont divisés en deux groupes principaux : ionotropiques et métabotropiques [46].

3.1.1. LES RECEPTEURS METABOTROPIQUES OU RECEPTEURS DU GLUTAMATE COUPLES AUX PROTEINES G [46]

Les récepteurs métabotropiques font intervenir des seconds messagers modulant l'activité d'enzymes intraneuronales, voire la perméabilité de canaux ioniques [3]. On compte huit récepteurs métabotropiques du glutamate, classés en trois groupes d'après leur homologie de séquence en acides aminés.

L'activation des récepteurs du groupe I provoque une stimulation de la phospholipase C, d'où la production d'inositol-triphosphates et de diacylglycérol (puissant activateur de la protéine kinase C). Les récepteurs des groupes II et III sont couplés négativement à l'adénylate cyclase, d'où une inhibition de la production d'AMPcyclique ; on note un effet plus marqué pour les récepteurs du groupe II.

Ainsi, les récepteurs métabotropiques modulent l'excitabilité des neurones du système nerveux central par différents mécanismes. Ce sont des modulations lentes de l'excitabilité des neurones, modulations par effets sur différents canaux calcium et potassium dépendants du potentiel. Par exemple, les récepteurs du groupe II peuvent inhiber des canaux calciques ; ceci pourrait être responsable d'une inhibition de la libération de glutamate et de GABA par les agonistes métabotropiques observés au niveau de nombreuses structures du système nerveux central.

3.1.2. LES RECEPTEURS IONOTROPIQUES ACTIVES PAR LE GLUTAMATE

Les récepteurs ionotropes sont formés de canaux ligands dépendants dénommés selon leur conductance spécifique pour le sodium Na^+ , le potassium K^+ , le calcium Ca^{2+} , le chlore Cl^- . Ceux du glutamate possèdent un canal cationique [3]. On distingue trois principaux types de récepteurs-canaux activés par le glutamate nommés d'après leur agoniste le plus sélectif (figure n°7) : les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et les récepteurs AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isolaxone propionate) et les récepteurs kaïnate, ces deux derniers étant regroupés sous le nom de récepteurs non-NMDA (réactions croisées). Les récepteurs AMPA et NMDA sont présents dans de très nombreux neurones et responsables de la majorité des courants postsynaptiques glutamatergiques. Quant aux récepteurs kaïnate, leur rôle est encore mal compris : ils pourraient générer certains courants postsynaptiques excitateurs et intervenir au niveau présynaptique en régulant la libération de neurotransmetteurs[46].

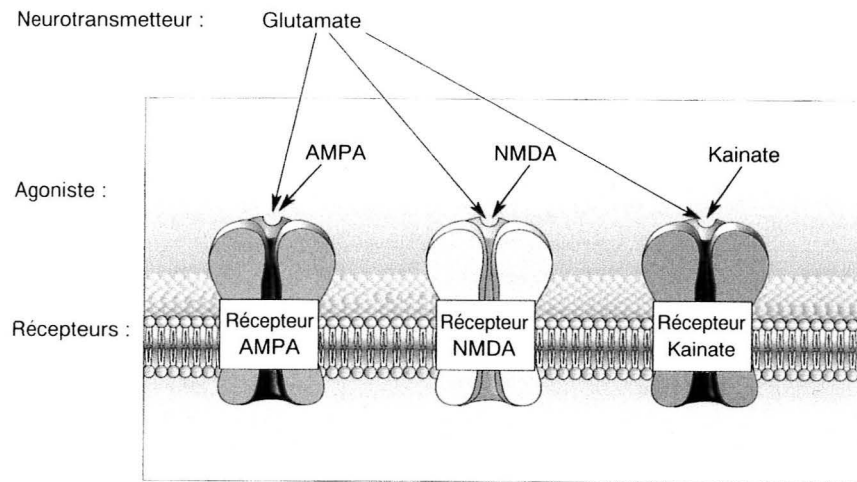


Figure n° 7 d'après « BEAR Mark F., CONNORS Barry W., PARADISO Michael A.

Neurosciences : A la découverte du cerveau. Pradel, Paris, 1997, 129-149. »

3.1.2.1. LES RECEPTEURS NON-NMDA

Les récepteurs non-NMDA comprennent les récepteurs AMPA (analogue synthétique de l'acide quisqualique) et les récepteurs kaïnate (produit naturel issu d'une plante). L'utilisation d'antagonistes NMDA, afin de différencier facilement les réponses médiées par les récepteurs kaïnate et AMPA de celles médiées par les récepteurs NMDA, est à la base de cette classification.

a) LES RECEPTEURS AMPA [46]

Il existe une grande diversité moléculaire de récepteurs AMPA. Ils sont formés par une ou deux des quatre sous-unités : GluR1, GluR2, GluR3 et GluR4. Les récepteurs AMPA des synapses du système nerveux central sont les vecteurs de la transmission excitatrice [4].

Les canaux AMPA sont perméables aux cations monovalents Na^+ et K^+ . La perméabilité aux ions Ca^{2+} dépend du type de récepteurs AMPA : on a une importante perméabilité calcique des récepteurs AMPA des interneurones inhibiteurs. L'activation des récepteurs AMPA entraîne une entrée d'ions Na^+ dans les cellules, et éventuellement d'ions Ca^{2+} , plus importante que la sortie d'ions K^+ à travers le canal, d'où une dépolarisation rapide et massive.

Les récepteurs AMPA se désensibilisent et les cinétiques de désensibilisation varient selon les canaux étudiés. Une concentration saturante d'agoniste appliquée rapidement sur un fragment de membrane contenant des récepteurs AMPA donne un pic de courant initial dont l'amplitude décroît rapidement jusqu'à un plateau alors que l'agoniste est toujours présent. L'amplitude du plateau par rapport au pic de la réponse est fonction de l'agoniste utilisé. L'AMPA et le glutamate entraînent une désensibilisation très marquée des récepteurs. Le kaïnate (aussi agoniste des canaux AMPA) désensibilise beaucoup moins le canal. Les récepteurs AMPA se désensibilisent rapidement et récupèrent lentement. Le déclin d'une réponse à une application prolongée de glutamate est seulement cinq fois plus lent que celui d'un courant miniature. Ceci implique que le profil de la réponse synaptique est imposé très largement par la désensibilisation. Celle-ci est accentuée dès que le temps de présence de l'agoniste dans la fente synaptique est prolongée [47].

L'AMPA et l'acide quisqualique stimulent les récepteurs de type AMPA ; cette stimulation est associée à l'induction de potentiels excitateurs rapides postsynaptiques [44]. Les quinoxalines, et notamment le CNQX (6-cyano-7-nitro-quinoxaline-2,3-dione), sont des antagonistes compétitifs pour les récepteurs AMPA [3].

b) LES RECEPTEURS KAINATE

Les récepteurs kaïnate sont relativement abondants dans le système nerveux central. Leur rôle physiologique est encore mal compris.

On distingue deux familles de récepteurs du kaïnate. Le premier groupe comprend les sous-unités GluR5, GluR6 et GluR7 : elles présentent 75% à 80% d'homologie de séquences d'acides aminés. Le second groupe comprend les deux sous-unités KA1 et KA2 qui présentent 45% d'homologie de séquence en acides aminés avec GluR5,6 et 7. Ce second groupe a une plus forte affinité pour le kaïnate. Certains membres de ces deux groupes peuvent s'associer pour former des récepteurs hétéromériques [46].

Les récepteurs kaïnate répondent à des applications de glutamate ou de kaïnate par un courant entrant dont l'amplitude décroît très rapidement en présence de l'agoniste. Cette désensibilisation des récepteurs kaïnate est moins marquée quand l'agoniste utilisé est le domoate. L'étude des courbes dose-réponse des récepteurs kaïnate pour ces différents agonistes permet de les classer selon un ordre décroissant d'affinité : domoate > kaïnate > glutamate > AMPA. Les agonistes des récepteurs type kaïnate sont manifestement plus puissants que les autres types d'acides aminés excitateurs [44].

Les autres propriétés fonctionnelles des récepteurs kaïnate présentent de nombreuses similitudes avec les récepteurs AMPA. Ils présentent plusieurs niveaux de conductance. Ils sont perméables aux cations monovalents et la perméabilité calcique est déterminée par le sous-type de récepteurs [46].

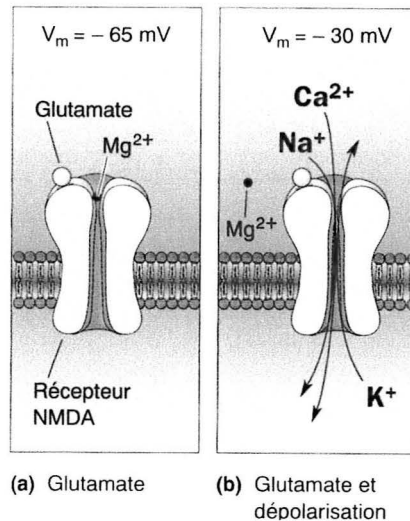
La DGG (γ -D-glutamylglycine) est un antagoniste compétitif pour les récepteurs kaïnate [3].

Le rôle physiologique des récepteurs de type kaïnate n'est pour l'instant pas connu. On sait toutefois qu'une activation excessive entraîne des atteintes neuronales caractéristiques et sélectives dans le système nerveux central [44].

3.1.2.2. LES RECEPTEURS NMDA [46]

Les récepteurs NMDA présentent une importante sensibilité au voisinage du potentiel de repos et une importante perméabilité calcique. Ces propriétés ont un rôle dans les capacités intégratives mises en jeu dans de nombreux mécanismes physiologiques et dans la modulation de l'activité synaptique responsable de certaines formes de plasticité.

Les récepteurs NMDA sont perméables aux cations monovalents et aux ions Ca^{2+} . Ils sont bloqués par des concentrations physiologiques d'ions Mg^{2+} extracellulaires d'une façon dépendante du potentiel (figure n°8) : plus la membrane est hyperpolarisée, plus le gradient électrique favorise l'entrée de Mg^{2+} extracellulaire dans le canal vers la face intracellulaire de la membrane chargée négativement. Le blocage des canaux NMDA ouverts, par les ions Mg^{2+} , empêche le passage des ions Na^+ , Ca^{2+} et K^+ . Et inversement : lors de la dépolarisation de la membrane, les ions Mg^{2+} ne bloquent plus le canal et n'ont pratiquement plus d'effet sur le passage des ions par le canal. Ainsi, si le potentiel de membrane de la cellule postsynaptique est proche du potentiel de repos, la majorité des canaux NMDA est bloquée par le Mg^{2+} extracellulaire.

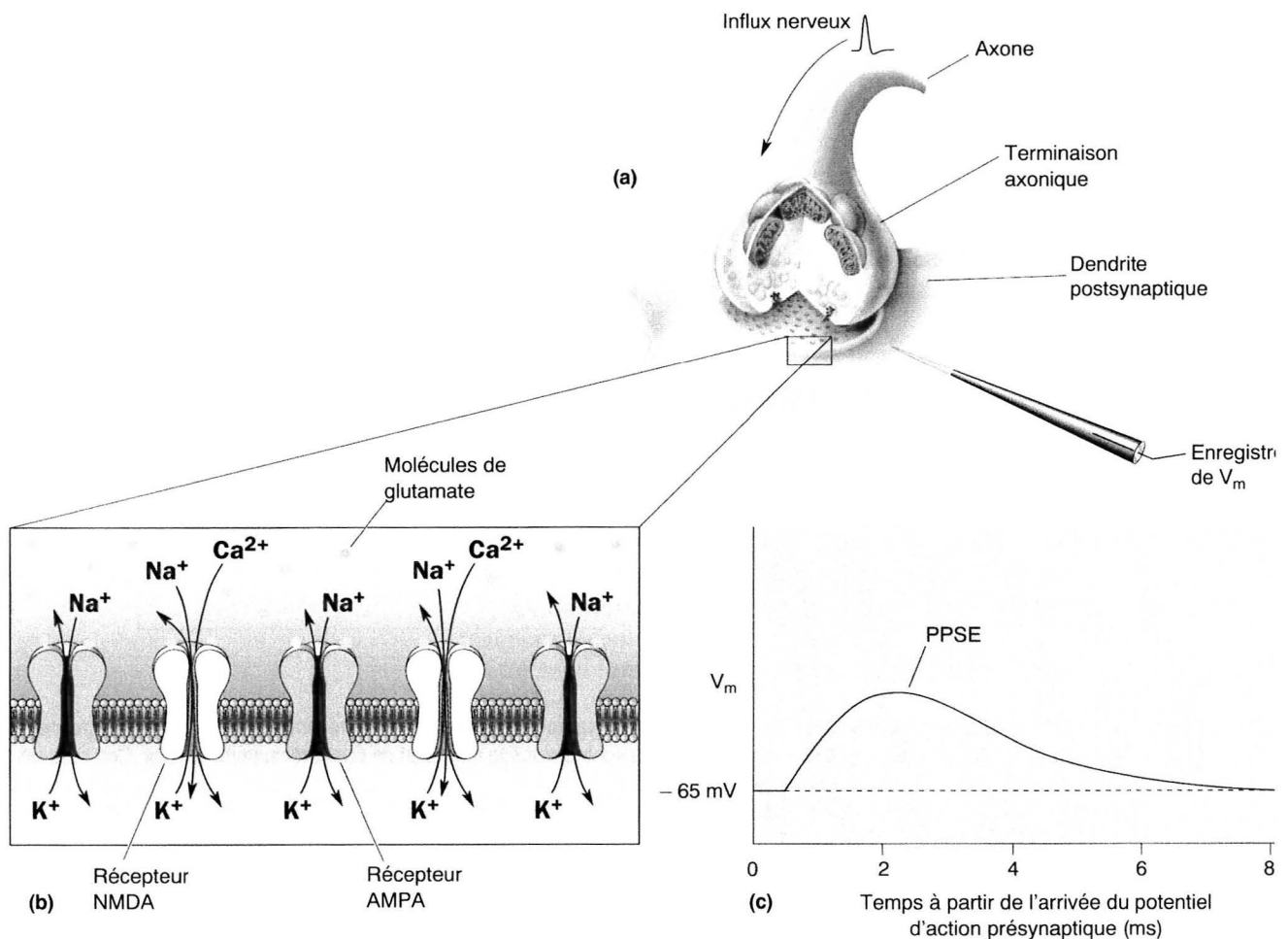


Courant entrant au travers d'un récepteur NMDA. (a) Le glutamate permet au canal de s'ouvrir; cependant, au potentiel de repos, le pore est bloqué par la présence d'ions Mg^{2+} . (b) La dépolarisation de la membrane libère le canal et permet l'entrée des ions Na^+ et Ca^{2+}

Figure n°8 d'après « BEAR Mark F., CONNORS Barry W., PARADISO Michael A.

Neurosciences : A la découverte du cerveau. Pradel, Paris, 1997, 129-149. »

La stimulation des fibres glutamatergiques induit un courant postsynaptique à deux composantes : un courant rapide AMPA et un courant lent NMDA. En effet, les récepteurs AMPA et NMDA sont généralement colocalisés au niveau des mêmes synapses (figure n°9) et les durées différentes des composantes AMPA et NMDA des courants postsynaptiques s'expriment principalement par les cinétiques de désactivation différentes de ces deux types de récepteurs.



Coexistence des récepteurs NMDA et AMPA des acides aminés excitateurs au niveau d'une même synapse du système nerveux ce
(a) L'arrivée de l'influx nerveux au niveau de la terminaison nerveuse déclenche la libération du glutamate. **(b)** Le glutamate interagit avec les récepteurs AMPA et NMDA au niveau de la membrane postsynaptique. **(c)** L'entrée de Na⁺ à partir des récepteurs AMPA et de Na⁺ et de Ca²⁺ à partir des récepteurs NMDA déclenche un PPSE.

Figure n°9 d'après « BEAR Mark F., CONNORS Barry W., PARADISO Michael A.

Neurosciences : A la découverte du cerveau. Pradel, Paris, 1997, 129-149. »

Le Mg²⁺ extracellulaire a ainsi des effets importants sur la transmission synaptique glutamatergique. L'activation des récepteurs AMPA synaptiques induit un courant entrant qui dépolarise la membrane postsynaptique. Si l'amplitude de cette dépolarisation est suffisante, certains canaux NMDA présents pourront être activés (levée du blocage par le Mg²⁺). Cette activation entraîne l'apparition d'un courant entrant à travers des canaux et une dépolarisation supplémentaire de la membrane, d'où activation d'autres canaux NMDA. Il s'agit d'un phénomène régénératif dû à une

sensibilité au potentiel des récepteurs NMDA. Tout ce qui favorise une dépolarisation de la membrane au moment de la stimulation synaptique favorise l'activation des récepteurs NMDA.

La glycine est un coagoniste des récepteurs NMDA. La glycine est un neurotransmetteur inhibiteur à certaines synapses du système nerveux central mais a un rôle primordial dans la réponse NMDA. Quand on élimine la glycine du milieu extracellulaire, le récepteur NMDA est incapable d'induire une réponse détectable. L'activation des canaux NMDA n'est donc possible que si la glycine est présente.

L'activation des récepteurs NMDA nécessite donc la liaison de deux ligands : le glutamate et la glycine et une dépolarisation de la membrane pour lever le blocage du canal par le Mg^{2+} extracellulaire. Cette dépendance vis-à-vis du potentiel confère à ces récepteurs une propriété de détecteur de coïncidence des récepteurs NMDA : le récepteur est activé uniquement quand les neurones présynaptique et postsynaptique sont dépolarisés simultanément. L'APV (2-amino-5-phosphonovalérate) est un antagoniste compétitif des récepteurs NMDA.

L'ouverture des récepteurs NMDA permet l'entrée de Ca^{2+} et de Na^{+} dans la cellule et la sortie de K^{+} . L'influx de calcium dans les cellules postsynaptiques résultant de l'activation du canal NMDA peut avoir des conséquences physiologiques importantes en modulant l'activité de nombreuses protéines sensibles au calcium qui, elles-mêmes, peuvent réguler l'excitabilité du neurone. En ce qui concerne les propriétés cinétiques particulières du canal NMDA, une seule activation peut se traduire par des bouffées d'ouverture de plusieurs dizaines de millisecondes. Ainsi la durée de la réponse NMDA déborde très largement le temps de présence du glutamate dans la fente synaptique[47].

La fixation du glutamate au niveau postsynaptique sur les récepteurs non-NMDA induit un potentiel postsynaptique excitateur (PPSE) (dépolariation) rapide voltage-indépendant. L'activation des récepteurs NMDA est, quant à elle, voltage-dépendante : une dépolariation va permettre la libération du blocage par le Mg^{2+} et l'ouverture du canal calcique, d'où un PPSE lent capable de servir de prépotentiel générateur de potentiel d'action sur l'axone efférent [3].

3.1.3. TOXICITE DU GLUTAMATE

Le glutamate a plusieurs rôles dans le système nerveux central. Il joue un rôle dans la transmission synaptique normale. L'hyperactivité des systèmes glutamatergiques est impliquée dans certaines maladies neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer, l'épilepsie, la maladie de Huntington et les attaques d'apoplexie. Le glutamate et les acides aminés excitateurs apparentés ont également des rôles spécifiques dans la génération et la dégénérescence des neurones de l'hippocampe. Il a été mis en évidence que le glutamate a des effets profonds sur la morphologie de neurones spécifiques et de parties spécifiques de neurones. Un intermédiaire majeur de ces effets est le calcium intracellulaire [1]. Le Ca^{2+} intracellulaire peut activer la libération de neurotransmetteurs au niveau présynaptique. Au niveau postsynaptique, il peut activer des enzymes, réguler l'ouverture de certains canaux. En quantité importante, il peut provoquer la mort cellulaire.

Le glutamate est le neurotransmetteur le plus indispensable au développement et au fonctionnement du cerveau mais aussi le plus grand tueur de neurones. En effet, lorsque la circulation sanguine est interrompue (arrêt cardiaque, infarctus, traumatisme crânien, crises d'épilepsie, déficit en oxygène...), un cercle vicieux de libération

excessive du glutamate se met en route. S'il n'y a pas génération de suffisamment d'ATP pour maintenir les pompes ioniques en action, on a une dépolarisation de membrane, d'où entrée de Ca^{2+} dans la cellule. Ceci entraîne une libération synaptique de glutamate, d'où dépolarisation des neurones, augmentation de la concentration de Ca^{2+} et à nouveau libération de glutamate. Une concentration très élevée de glutamate entraîne une excitation excessive : c'est ce que l'on appelle l'excitotoxicité. On observe une lésion, voire la mort du neurone, à cause d'un gonflement lié à une entrée d'eau et de la stimulation par le Ca^{2+} d'enzymes intracellulaires qui dégradent les protéines, lipides et acides nucléiques. L'excitotoxicité est probablement impliquée dans des maladies neurodégénératives de caractère progressif comme la sclérose latérale amyotrophique (mort lente des neurones moteurs spinaux) ou la maladie d'Alzheimer (disparition lente des neurones corticaux) [4].

L'injection de glutamate au niveau des pattes arrières de rats entraîne des changements comportementaux avec allodynie et hyperalgie. Cette action du glutamate au niveau périphérique est due à l'activation de ses récepteurs, ce qui entraîne une augmentation de l'activité afférente des axones non myélinisés et ainsi une activité réflexe nociceptive. En effet, les trois types de récepteurs du glutamate : AMPA, kaïnate et NMDA sont retrouvés sur les fibres non myélinisées de la peau glabre du rat (la myélinisation pouvant restreindre l'accès des toxiques aux fibres nerveuses). Ces récepteurs périphériques du glutamate sont ainsi responsable de certaines formes de douleur associée à une inflammation [12]. Les récepteurs kaïnate, jouant un rôle majeur dans la transduction nociceptive périphérique, seraient responsables de la douleur associée à l'application de glutamate au niveau périphérique. En effet, le kaïnate active de manière sélective les fibres C périphériques. Le glutamate et le quisqualate sont moins puissants que le kaïnate ; le NMDA est inactif à ce niveau. L'existence de ces

récepteurs fonctionnels du kaïnate sur les afférences nociceptives suggère que le glutamate libéré à la périphérie, ou d'autres acides aminés excitateurs, pourraient être impliqués dans la nociception ou l'inflammation neurogène. En effet, les fibres C afférentes sont dépolarisées par les acides aminés excitateurs agissant au niveau des récepteurs du kaïnate [2]. Des antagonistes du glutamate appliqués à la périphérie pourraient donc prévenir ou atténuer certains comportements douloureux [8].

3.2. LES ACIDES ACROMELIQUES

Des études chez des animaux de laboratoire ont été effectuées. Il en ressort que les acides acroméliques A et B sont des agonistes extrêmement puissants du glutamate. Ils sont apparentés de part leur structure aux deux puissants agonistes du glutamate : acide kaïnique et acide domoïque [23]. L'acide acromélique A est le plus puissant agoniste naturel du glutamate jamais connu : il est 10 fois plus puissants que l'acide domoïque, 100 fois plus puissants que l'acide kaïnique. La similarité structurale avec l'acide kaïnique est responsable d'une action excitotoxique kaïnate-like dans le système nerveux central des mammifères. Le mécanisme d'action toxique de l'acide acromélique n'est pas encore connu.

3.2.1. MODIFICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES OBSERVEES [44]

L'administration systémique d'acide kaïnique chez des rats provoque des atteintes neuronales sélectives au niveau de l'hippocampe, de l'amygdale et des noyaux thalamiques. Les changements comportementaux les plus prononcés sont l'immobilité, une incidence accrue de tremblements, de crises limbiques sévères et de convulsions généralisés [44].

L'acide domoïque est un analogue excitotoxique du glutamate qui interagit sélectivement et de façon puissante avec les récepteurs kaïnate. Il provoque des crises d'épilepsie et des lésions cérébrales [4]. Des cas d'empoisonnement par l'acide domoïque ont été décrits au Canada, suite à la consommation de moules : des concentrations importantes d'acide domoïque dans les moules ont provoquées un début d'intoxication alimentaire. Certaines personnes en sont mortes ; l'autopsie a montré des lésions aiguës disséminées dans le système nerveux central. Certains survivants ont conservé un dommage cérébral permanent : ils ont continué à montrer des signes de déficit cognitif et d'amnésie antérograde [1].

L'administration systémique d'acide kaïnique ou domoïque chez le rat provoque donc des comportements caractéristiques et des lésions neuronales sélectives, en particulier dans certaines régions de l'hippocampe. Les lésions produites par le kaïnate ressemblent étroitement à celles produites par l'ischémie cérébrale. Quant à l'acide domoïque, il provoque une dépolarisation puissante dans le système nerveux central et des atteintes neuronales sélectives de manière assez similaire à l'acide kaïnique.

L'injection systémique d'acide acromélique entraîne des effets comportementaux et pathologiques différents de ceux observés avec le kaïnate. On

observe une extension initiale marquée des pattes arrières chez les rats, suivie de convulsions tonico-cloniques marquées. Presque tous les rats meurent à cette étape. Lorsque les rats survivent, on observe alors au niveau de la partie inférieure du corps une paralysie flasque transitoire (paralysie avec hypotonie musculaire et abolition des réflexes ostéotendineux et cutanés) et finalement une paralysie spastique persistante (paralysie avec hypertonie pyramidale). L'examen montre des lésions spécifiques des neurones de la moelle épinière inférieure avec peu ou pas d'atteintes des neurones de l'hippocampe (qui est préférentiellement touché par les kaïnates). La dose létale d'acide acromélique (5-6 mg/kg) ne change pas tellement selon la voie d'administration.

Les changements pathologiques chez le rat paraplégique sont presque réduits à la moelle épinière, particulièrement au niveau des segments lombaire et sacré. Dans ces segments, on note une baisse du nombre des petits interneurons dans les régions postérieure et moyenne de la substance grise. Une prolifération gliale fibrillaire est observée dans la matière grise antérolatérale. On ne note pas de changement pathologique au niveau des cellules de la corne antérieure, ni au niveau des systèmes spinaux myélinisés. Il n'y a pas d'atteinte des systèmes pyramidaux, ni du système sensoriel ascendant. Une réaction gliale peu sévère est détectée dans certaines régions de l'hippocampe. Ceci indique une perte sélective des interneurons spinaux qui doit exercer une action inhibitrice sur l'arc spinal et est probablement responsable du développement d'une paraplégie spastique persistante. Il existe une pathologie humaine de l'interneurone : le « syndrome de l'homme raide ».

Il existe des différences évidentes dans les symptômes et la distribution anatomique des atteintes neuronales induites par l'injection systémique d'acide kaïnique et d'acide acromélique. Pour le moment, on n'a pas d'explication nettement définie

mais l'idée qu'il y ait plus de deux groupes de sous-types de récepteurs du kaïnate est proposée [28].

3.2.2. EXISTENCE PROBABLE D'UN SOUS-TYPE DE RECEPTEURS DU KAINATE SPECIFIQUE DE L'ACIDE ACROMÉLIQUE [28][29][48]

Elle peut être déduite des arguments suivants :

- Il a été mis en évidence que l'acide acromélique endommage les interneurons de la moelle épinière basse chez les rats.
- Dans des cultures de neurones d'hippocampe, la toxicité de l'acide acromélique est significativement moins importante que dans les neurones spinaux alors que la toxicité de l'acide kaïnique est pratiquement identique dans les deux types de neurones.
- On sait également que la dépolarisation induite par l'acide acromélique n'est pas affectée par les antagonistes de la classe NMDA [42].

L'acide acromélique A activerait donc directement des récepteurs non-NMDA sur les neurones spinaux pour induire une mort neuronale. Il est ainsi suggéré l'existence d'un nouveau type de récepteurs non-NMDA spécifiques de l'acide acromélique, présent au moins dans les neurones spinaux.

Les caractéristiques de la neurotoxicité médiée par les récepteurs du glutamate de type non-NMDA dans la moelle épinière ont été étudiée chez des rats à l'aide de trois agonistes spécifiques : acide acromélique A, acide kaïnique et AMPA.

La perfusion intrathécale pendant 2 heures en continu d'acide acromélique A a entraîné le développement d'une paraplégie flasque, suivie d'une paraplégie spastique durable. Ces rats ont présenté une dégénérescence sélective des interneurons de la moelle épinière avec perte d'environ 50% de leur contenu en glycine, acide aspartique et acide glutamique.

Le kaïnate, quant à lui, induit une paraplégie durable avec atteinte neuronale à des doses environ 40 fois plus importantes que celles de l'acide acromélique A.

La perfusion intrathécale de doses élevées d'AMPA provoque une paralysie flasque durable accompagnée par une nécrose extensive dans la moelle épinière caudale.

Il semble donc que l'acide acromélique exerce ses actions pharmacologiques en activant un sous-type de récepteurs non-NMDA, récepteurs présents dans les neurones spinaux et distincts de ceux activés habituellement par le kaïnate et l'AMPA [29].

3.2.3. PROPRIETES ELECTROPHYSIOLOGIQUES DE L'ACIDE ACROMELIQUE [42][45]

L'acide acromélique entraîne une dépolarisation marquée des fibres musculaires de manière dose dépendante, à des concentrations plus faibles que l'acide kaïnique. La concentration minimale nécessaire pour stimuler les récepteurs du glutamate avec l'acide acromélique est de $0,3\mu\text{M}$: on a donc une plus grande sensibilité de ces récepteurs à l'acide acromélique qu'aux autres agonistes[42].

L'acide acromélique entraîne une dépolarisation qui dure plus longtemps que celle induite par le glutamate. Cette dépolarisation persiste plusieurs minutes après l'élimination complète de l'acide acromélique. Le potentiel de membrane n'a pas complètement retrouvé son niveau de repos même après lavage prolongé. La

dépolarisation induite par l'acide acromélique est donc beaucoup moins rapidement réversible. La réponse à l'acide acromélique est continuellement augmentée tant que le courant d'acromélate appliqué augmente : quand un courant prolongé est appliqué, il n'y a pas de déclin de potentiels observé pendant l'application d'acide acromélique aussi longtemps qu'il est testé. Ceci contraste avec la réponse au glutamate et aux acides kaïnique et domoïque qui ne sont pas capables de produire une dépolarisation durable, même quand des taux importants sont appliqués, du fait du développement d'une désensibilisation des récepteurs.

Les potentiels induits par des impulsions prolongées de glutamate diminuent lentement jusqu'à un niveau plateau bas en dépit de la présence constante de glutamate (désensibilisation). A cet instant, l'ajout d'acide acromélique commence à dépolariser de nouveau la fibre musculaire comme si l'acromélate inhibait le développement de la désensibilisation. On ne sait pas encore si cela est dû à une inhibition de la désensibilisation ou à une potentialisation des réponses au glutamate par l'acromélate, la potentialisation de la réponse au glutamate étant une des caractéristiques de l'action des kanoïds au niveau de la jonction neuromusculaire. Quand les deux, glutamate et acromélate ou domoate, sont ajoutés simultanément, une potentialisation marquée de la réponse est observée. La potentialisation de la réponse au glutamate est observée à des concentrations extrêmement faibles d'acide acromélique, bien au-dessous de celles causant une dépolarisation.

D'un autre côté, l'amplitude du potentiel d'excitation jonctionnel est diminuée par l'acide acromélique de manière dose dépendante, similaire à l'acide kaïnique. Ainsi, l'acide acromélique possède des actions complexes au niveau musculaire comme l'acide kaïnique.

On a remarqué que l'acide acromélique augmente de façon marquée la concentration de Ca^{2+} intracellulaire dans les neurones spinaux des rats, de manière dose dépendante de la concentration. Par contre, il n'y a pas d'augmentation de la concentration de Ca^{2+} intracellulaire dans un milieu sans calcium. Ceci montre que l'augmentation de la concentration de Ca^{2+} intracellulaire n'est pas due à la mobilisation de Ca^{2+} à partir des réserves intracellulaires mais due à un influx de Ca^{2+} médié par l'activation de récepteurs non-NMDA.

L'acide acromélique entraîne une augmentation de la concentration de Ca^{2+} intracellulaire dans les neurones de l'hippocampe mais la concentration efficace nécessaire est considérablement plus importante que dans les neurones spinaux.

Cette augmentation marquée de concentration de Ca^{2+} intracellulaire dans les neurones spinaux peut expliquer, au moins en partie, les constatations faites lors de l'administration systémique d'acide acromélique et qui entraîne une dégénérescence sélective confinée dans les interneurons spinaux bas [38].

Il n'existe pas de différence électrophysiologique apparente dans les traits qualitatifs de la dépolarisation induite par l'acide kaïnique ou domoïque et acide acromélique, excepté en ce qui concerne la durée de leurs réponses dépolarisantes.

Mais la distribution des lésions neuronales induites par injection d'acide acromélique est confinée à la partie basse de la moelle épinière, en particulier les segments lombaire et sacrée et ressemblent à ceux produits par une ischémie spinale [29]. D'autres composés ont été trouvés dans le champignon *C. acromelalga*, notamment la clitidine et la clithionéine. On ne sait pas encore comment ces composés, avec l'acide acromélique, causent les symptômes de l'empoisonnement, à savoir un syndrome acromélalgique [45]. De cette revue, il ressort tout de même que les acides

aminés excitotoxiques apparentés au glutamate provoquent des lésions des nerfs chez l'animal. On peut donc penser qu'il en est de même chez l'homme : cela pourrait expliquer les atteintes axonales notées à l'électromyogramme chez certaines des victimes des intoxications savoyardes de 1996 et 1979. Des récepteurs du glutamate (NMDA et non-NMDA) ont, de plus, été retrouvés sur des fibres non myélinisées de la peau glabre du rat. A travers ces récepteurs périphériques, le glutamate, et les acides aminés apparentés, pourraient avoir une action inflammatoire. Ce qui pourrait expliquer les douleurs des extrémités associées à un œdème et une rougeur observés lors des intoxications savoyardes et caractéristiques du syndrome acromélgique.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : KAREN ALLARDIN

TITRE : UN CLITOCYBE PEU CONNU EN FRANCE RESPONSABLE D'UN
SYNDROME ACROMELALGIQUE

CONCLUSION

En Savoie, deux familles en 1996 et une famille en 1979, ont été intoxiquées à la suite de la consommation de champignons pris pour *Lepista inversa* : des douleurs intolérables des extrémités des mains et des pieds ont été décrites. Les symptômes observés sont identiques à ceux provoqués par un champignon japonais : *Clitocybe acromelalga* connu pour produire un syndrome acromélagique. L'identité du champignon savoyard est resté un temps mystérieuse (ce n'est ni *L. inversa*, ni *C. acromelalga*). Mais en 2000, la comparaison du champignon savoyard avec le champignon *Clitocybe amoenolens* conservé dans l'herbier de Montpellier a permis d'arriver à la conclusion suivante : le champignon savoyard est *C. amoenolens*.

L'analyse biochimique de *C. amoenolens* devrait permettre de confirmer la présence de l'acide acromélique dans ce champignon. Cette toxine est présente dans le champignon *C. acromelalga* et considérée comme le principal toxique responsable du syndrome acromélagique. L'acide acromélique est en effet un acide aminé excitotoxique de structure apparentée au glutamate.

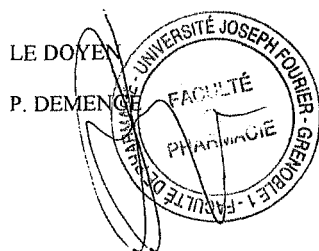
Le glutamate possède deux grands types de récepteurs ionotropiques : les récepteurs NMDA et les récepteurs non-NMDA subdivisés en récepteurs kaïnate et

récepteurs AMPA. La stimulation des récepteurs du glutamate est impliquée dans la transmission synaptique excitatrice du système nerveux. L'acide acromélique est un acide aminé de structure apparentée à l'acide kaïnique. Ce dernier est connu pour produire des lésions neuronales essentiellement au niveau de l'hippocampe. L'acide acromélique agirait au niveau d'un sous-type de récepteurs du kaïnate spécifique de l'acide acromélique pour produire des lésions neuronales sélectives au niveau des neurones de la moelle épinière : ceci pourrait expliquer les atteintes axonales observées à l'électromyogramme dans le syndrome acroméalgique. Des récepteurs du glutamate ont également été retrouvés à la périphérie : ils seraient impliqués dans la nociception et l'inflammation neurogène. Ces récepteurs périphériques du glutamate pourraient alors être en cause dans la douleur, l'œdème, la rougeur et la chaleur des extrémités des membres observés dans le syndrome acroméalgique.

Les récoltes de « Clitocybes » effectuées dans les Alpes doivent donc être prudentes. D'une manière générale, il est à présent conseillé d'éviter de consommer les « Clitocybes renversés » (*L. inversa* et espèces voisines), dont la qualité culinaire ne mérite pas le risque d'une confusion aux conséquences si douloureuses.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 26 Mars 2001



LE PRÉSIDENT DE THESE
PROFESSEUR F. SEIGLE-MURANDI

BIBLIOGRAPHIE

1. ASCHER P., CHOI D.W., CHRISTEN Y.

Glutamate, Cell Death and Memory.

Springer-Verlag, Berlin, 1991.

2. AULT B., HILDEBRAND L.M.

Activation of nociceptive reflexes by peripheral kainate receptors.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 1993, **265**, 927-932.

3. BAILLET Jack, NORTIER Erik.

Précis de physiologie humaine.

Ellipses, Paris, 1992, **1**, 577-583.

4. BEAR Mark F., CONNORS Barry W., PARADISO Michael A.

Neurosciences : A la découverte du cerveau.

Pradel, Paris, 1997, 129-149.

5. BECKER G.

Intoxications inattendues. In : La vie privée des champignons.

Maloine, Paris, 1975, p. 88.

6. BOIRON P. et COURTECUISSÉ R.

Mycologie. In : BOIRON P., eds. Compte-rendu de la Réunion du réseau de mycologie.

Bull. Soc Fr. Microbiol., Lille, 21-22 janvier 1999, **14**, 149-151.

7. BON M.

Quelques espèces intéressantes étudiées au stage F.M.D.S. de St Germain Mont d'or.

Bull. Féd. Mycol. Dauphinée-Savoie, 1987, **105**, 28.

8. CARLTON S.M., HARGETT G.M., COGGESHALL R.E.

Localisation and activation of glutamate receptors in unmyelinated axons of rat glabrous skin.

Neurosci. Lett., 1995, **197**, 25-28.

9. CHARIGNON Y., GARCIN R.

Un nouveau champignon toxique en France.

Bull. Féd. Mycol. Dauphinée-Savoie 1998, **149**, 11-14.

10. CLAUSTRE A., SAVIUC P., GARCIN R., GUEZ D., CHAMPON B., DANIEL V.,

CARPENTIER P.

A la poursuite du champignon toxique.

Journée scientifique de la Société de Toxicologie Clinique, Paris, 12 octobre 1998

(abstract).

11. COURTECUISSSE R., SEIGLE-MURANDI F., SAVIUC P., CHAMPON B.

Présence d'une espèce responsable d'un syndrome acroméalgique en France.

Réseau Société Microbiologique de France, Lille, Janvier 1999.

12. DINGLEDINE R., BORGES K., BOWIE D., TRAYNELLS S.F.

The glutamate receptor ion channels.

Pharmacol. Rev., 1999, **51**, 7-57.

13. FOURRE G.

Intoxications : un sosie du *Lepista inversa* a produit en Savoie un terrifiant syndrome...

japonais.

Bull. Soc. Mycol. Massif d'Argençon, 1997, **16**, 6-11.

14. FUSHIYA S., MATSUDA M., YAMADA S., NOZOE S.

New opine type aminoacids from a poisonous mushroom, *C. acromelalga*.

Tetrahedron, 1996, **52**, 877-886.

15. FUSHIYA S., SATO S., KANAZAWA T., KUSANO G., NOZOE S.

Acromelic acid C : a new toxic constituent of *Clitocybe acromelalga* : an efficient

isolation of acromelic acids.

Tetrahedron Lett., 1990, **31**, 3901-3904.

16. FUSHIYA S., SATO S., KUSANO G., NOZOE S.

β -cyano-L-alanine and N-(γ -L-glutamyl)- β -cyano-L-alanine, neurotoxic constituents of

Clitocybe acromelalga.

Phytochemistry, 1993, **33**, 53-55.

17. FUSHIYA S., SATO S., NOZOE S.

L-stizolobic and L-stizolobinic acid from *Clitocybe acromelalga*, precursors of acromelic acids.

Phytochemistry, 1992, **31**, 2337-2339.

18. FUSHIYA S., YAMADA S., MATSUDA M., NOZOE S.

Three new aminoacids from a poisonous mushroom, *Clitocybe acromelalga*.

Tetrahedron Lett., 1994, **35**, 8201-8204.

19. GUEZ D.

Aperçu sur la flore mycologique du Japon.

Bull. Féd. Mycol. Dauphinée-Savoie, 1990, **116**, 12-14.

20. HEIM R.

Intoxications fongiques.

Les champignons toxiques et hallucinogènes, Paris, 1978, p. 35-36.

21. HIRAYAMA F., KONNO K., SHIRAHAMA H., MATSUMOTO T.

4-aminopyridine-2,3-dicarboxylic acid from *Clitocybe acromelalga*.

Phytochemistry, 1989, **28**, 1133-1135.

22. ICHIMURA T.

A new poisonous mushroom.

Bot. Gaz. (Tokyo), 1918, **65**, 109-111.

23. KONNO K.

Biologically active components of poisonous mushrooms.

Food Rev. Int., 1995, **11**, 83-107.

24. KONNO K., HASHIMOTO K., OHFUNE Y., SHIRAHAMA H., MATSUMOTO
T.

Acromelic acids A and B. Potent neuroexcitatory aminoacids isolated from *Clitocybe acromelalga*.

J. Am. Chem. Soc., 1988, **110**, 4807-4815.

25. KONNO K., HAYANO K., SHIRAHAMA H., SAITO H., MATSUMOTO T.

Clitidine, a new toxic pyridine nucleotide from *Clitocybe acromelalga*.

Tetrahedron, 1982, **38**, 3281-3284.

26. KONNO K., SHIRAHAMA H., MATSUMOTO T.

Clithioneine, an aminoacid betaine from *Clitocybe acromelalga*.

Phytochemistry, 1984, **23**, 1003-1006.

27. KUHNER R., ROMAGNESI H.

Flore analytique des champignons supérieurs.

Masson, Paris, 1984, p. 139.

28. KWAK S., AIZAWA H., ISHIDA M., SHINOZAKI H.

Systemic administration of acromelic acid induces selective neuron damage in the rat spinal cord.

Life Sci., 1991, **49**, 91-96 (abstract).

29. KWAK S., NAKAMURA R.

Selective degeneration of inhibitory interneurons in the rat spinal cord induced by intrathecal infusion of acromelic acid.

Brain Res., 1995, **702**, 61-71 (abstract).

30. LAMAISON J.L., POLESE J.M.

Grand guide encyclopédique des champignons.

Artémis, 1998, p.78.

31. LAZARETH I., FIESSINGER J.N., PRIOLLET P.

L'érythermalgie, un acrosyndrome rare. Treize observations.

Presse Med., 1988, **17**, 2235-2239.

32. MALENCON G.

Champignons du Moyen Atlas.

C. R. Soc. Sc. Nat. Phys. Maroc 1959, **25**, 23.

33. MARCHAND A.

Clitocybe inversa. In : Champignons du Nord et du Midi.

Hachette, Paris, 1973, p. 62.

34. MARCHAND A

Clitocybe inversa. In : Champignons du Nord et du Midi.

Hachette, Paris, 1973, p. 222.

35. MIYAUCHI S.

Comparison *Clitocybe acromelalga* with *Clitocybe* sp. collected in France.

Nagaoka University of Technology, Section of Bio-engineering Kamitomioka 1603-1,

Nagaoka 94021-88 Japan, 1998 (rapport).

36. NAKAMURA K., SHOYAMA F., TOYAMA J., TATEISHI K.

Empoisonnement par le Dokou-sassa-ko.

Jpn. J. Toxicol., 1987, 0, 35-39.

37. NEVILLE P., POUMARAT S.

A propos de *Clitocybe amoenolens* Malençon.

Bull. Féd. Mycol. Dauphinée-Savoie 1998, 151, 5-8.

38. OGATA T., NAKAMURA Y., TSUJI K., SHIBATA T., KATAOKA K., ISHIDA

M., SHINOZAKI H.

A marked increase in intracellular Ca²⁺ concentration induced by acromelic acid in cultured rat spinal neurons.

Neuropharmacology, 1994, 33, 1079-1085 (abstract).

39. PAGE Clive P., CURTIS Michael J., WALKER Michael J., SUTTER Morley C.,
HOFFMAN Brian B.

Pharmacologie intégrée.

De Boeck Université s.a., Paris, 1999, p. 95.

40. POUMARAT S., NEVILLE P.

Espèce de la zone du *Quercus ilex* au Maroc, montagnarde en France : *Clitocybe amoenolens* Malençon.

Bull. Féd. Assoc. Mycol. Médit. 1993, 4, 16-19.

41. ROMAGNESI H.

Curiosité mycologique : un champignon tortionnaire japonais : *Clitocybe acromelalga* Ichimura.

Bull. Soc. Mycol. France, 1989, 105, 131-132.

42. SATTELLE D., SEPULVEDA M.I., SHINOZAKI H., ISHIDA M.

Actions of acromelic acid on nervous system L-glutamate receptors.

Arch. Insect Biochem. Physiol., 1994, 25, 87-94.

43. SAVIUC P., CLAUSTRE A., GUEZ D., GARCIN R., CHAMPON B., DANIEL V.,
CARPENTIER P.

A la poursuite du champignon toxique.

14ème Journée de la Société Francophone d'Urgences Médicales/Session de la Société de Toxicologie Clinique, Marseille, 22 avril 1999 (abstract).

44. SHINOZAKI H.

Neuron damage induced by some potent kainoids and neuroprotective action of new agonists for metabotropic glutamate receptors.

Eur. Neurol., 1994, **34**, 2-9.

45. SHINOZAKI H., ISHIDA M., OKAMOTO T.

Acromelic acid, a novel excitatory aminoacid from a poisonous mushroom : effects on the crayfish neuromuscular junction.

Brain Res., 1986, **399**, 395-398.

46. TRITSCH Danièle, CHESNOY-MARCHAIS Dominique, FELTZ Anne.

Physiologie du neurone.

Doin, Paris, 1998, 453-500.

47. TRITSCH Danièle, CHESNOY-MARCHAIS Dominique, FELTZ Anne.

Physiologie du neurone.

Doin, Paris, 1998, 521-522.

48. TSUJI K., NAKAMURA Y., OGATA T., MITANI A., KATAOKA K., SHIBATA

T., ISHIDA M., SHINOZAKI H.

Neurotoxicity of acromelic acid in cultured neurons from rat spinal cord.

Neuroscience, 1995, **68**, 585-591 (abstract).

49. YAMANO K. and SHIRAHAMA H.

New aminoacids from the poisonous mushroom *Clitocybe acromelalga*.

Tetrahedron, 1992, **48**, 1457-1464.

50. YAMANO K., SHIRAHAMA H.

New aminoacids from *Clitocybe acromelalga*. Possible intermediates in the biogenesis of mushroom toxins, acromelic acids.

Tetrahedron, 1993, **49**, 2427-2436.

51. YAMANO K., SHIRAHAMA H.

Clitidine 5'-mononucléotide, a toxic pyridine nucleotide from *Clitocybe acromelalga*.

Phytochemistry, 1994, **35**, 897-899.

52. YAMANO K., SHIRAHAMA H.

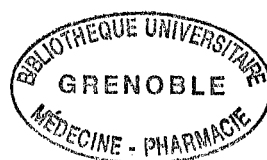
The structure of a new dipeptide from the mushroom *Clitocybe acromelalga*.

Z. Naturforsch, 1993, **49**, 157-162.

53. YOKOYAMA K., HAYAKAWA K.

Poisoning by *Clitocybe acromelalga*.

Conférence donnée lors du congrès de mycologie, Tokyo, 1983.





Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



UN CLITOCYBE PEU CONNU EN FRANCE RESPONSABLE D'UN SYNDROME ACROMELALGIQUE

RESUME

En Savoie, deux familles en 1996 et une famille en 1979, ont été intoxiquées à la suite de la consommation de champignons pris pour *Lepista inversa* : des douleurs intolérables des extrémités des mains et des pieds ont été décrites. Les symptômes observés sont identiques à ceux provoqués par un champignon japonais : *Clitocybe acromelalga* connu pour produire un syndrome acromélalgique. L'identité du champignon savoyard est restée un temps mystérieuse (ce n'est ni *L. inversa*, ni *C. acromelalga*) avant de pouvoir affirmer qu'il s'agit de *Clitocybe amoenolens*. On s'attend à retrouver, par l'analyse biochimique de ce champignon, les mêmes toxines que celles de *C. acromelalga*, et notamment l'acide acromélique. Il s'agit d'un acide aminé excitotoxique de structure apparentée au glutamate. La stimulation des récepteurs du glutamate est impliquée dans la transmission excitatrice du système nerveux. L'acide acromélique agirait au niveau d'un sous-type de récepteurs du glutamate pour produire des lésions neuronales sélectives au niveau des neurones de la moelle épinière.

MOTS-CLES

Intoxication
Syndrome acromélalgique
Clitocybe amoenolens
Clitocybe acromelalga
Glutamate

Mlle Karen ALLARDIN

[Données personnelles retirées de la version diffusée]