

TOXICOLOGIE. — *Sur une intoxication collective à syndrome psilocybien causée en France par un Copelandia*. Note (*) de MM. **ROGER HEIM**, Membre de l'Académie, **ALBERT HOFMANN** et **HANS TSCHERTER**.

Nous avons été récemment alerté par M. P. Molinari, de Menton, à propos d'une sévère intoxication collective offrant des manifestations rappelant celles des Psilocybes hallucinogènes du Mexique et qui a été causée par l'absorption, à l'état cuit, de champignons qui se sont développés sur du fumier utilisé pour un semis de gazon aux environs de Menton. La plate-bande où les champignons avaient poussé était ensemencée avec la fétuque élevée manade (*Festuca arundinacea* clone de Vilmorin), et qui produit un gazon vivace, résistant fort bien à la sécheresse propre au climat méditerranéen. Le terreau avait été prélevé à partir de couches d'une culture de champignons dits de Paris (*Psalliota hortensis*) réalisée dans la région de Castillon (Alpes-Maritimes), et dont le fumier provenait de l'hippodrome de Cagnes-sur-Mer, que fréquentent des chevaux originaires de diverses régions du monde. Il avait subi préalablement les opérations classiques telles qu'elles se succèdent dans une culture industrielle en étagères avec fermentation contrôlée. Après épuisement de couches de cette nature, le fumier est livré aux agriculteurs, ce qui a été le cas.

C'est le 19 août 1965, à 20 h, que M^{me} J. Vial, de Menton, et ses deux enfants, âgés respectivement de 11 et de 14 ans, consommèrent un petit lot de champignons de cette espèce (une soixantaine de grammes environ) qu'ils avaient recueillis dans la journée. Leur goût était d'ailleurs « délicieux ».

Moins d'un quart d'heure après l'absorption, M^{me} J. Vial ressentit un malaise général accompagné de sensation violente de vertige et d'ivresse, de bourdonnements d'oreilles, puis de troubles visuels mais non auditifs, traduits par l'évanouissement des contours des objets environnants. La pupille était très dilatée. Peu à peu les mouvements devinrent incontrôlables. La malade s'efforça de se lever pour aller dans la pièce voisine, mais n'y parvint qu'en suivant les murs. Une heure après l'ingestion, une sensation d'évanouissement apparut par ondes successives, lui donnant l'impression de perdre et de reprendre connaissance. Le milieu environnant vira peu à peu au vert, notamment les noirs. Les hallucinations devinrent effrayantes; des têtes de monstres se révélèrent, un mur s'ouvrit comme un gouffre; sur les cloisons de la pièce des figures se contortionnèrent; la peur s'empara de la patiente alors que les hallucinoses la frappaient par vagues. Des personnages humains à têtes d'animaux de couleur verte se succédèrent. Cependant, la malade restait lucide, apte à décrire les phénomènes dont elle était le témoin.

Les médecins (Dr René Galavielle, de l'Hôpital de Menton et Dr Simonneau, interne) procédèrent à un lavage d'estomac, à des perfusions glucosées abondantes, à l'application de calmants analeptiques. La malade à la suite de ces interventions éprouva encore une alternance de sensations d'évanouissement et de lucidité totale. Le lendemain, tout était rentré dans l'ordre. Aucune action somatique, notamment cardiaque, n'a été notée : ni hypertension, ni hypotension; ni albumine, ni sucre dans les urines.

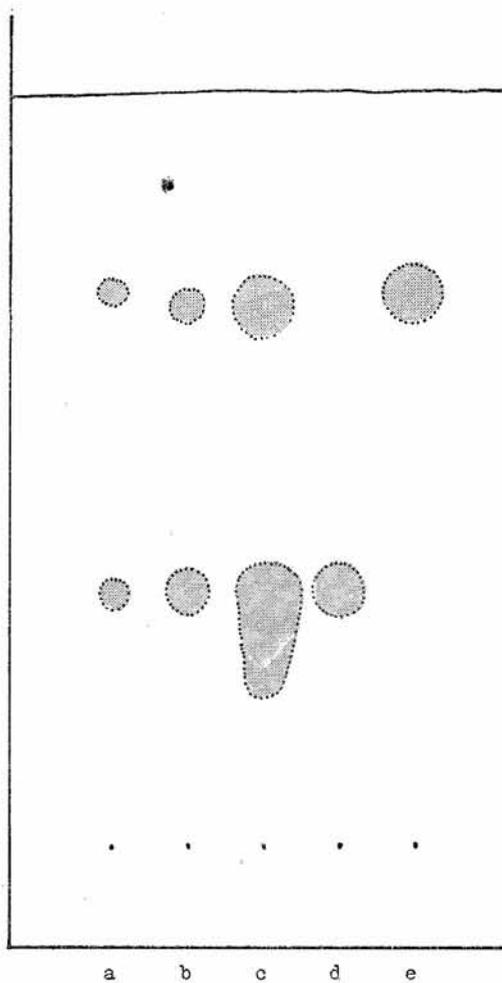
Chez les deux enfants, les troubles ont été ressentis presque immédiatement après l'ingestion. Ils ont été caractérisés dans ces deux cas par une phase d'excitation psycho-motrice très marquée se manifestant par une forte agitation et des hallucinations très vives, à caractère parfois comique, parfois terrifiant, puis par une somnolence, sans vomissements, ni douleurs abdominales, ni diarrhée. Ici encore, la pupille était très dilatée. L'aîné, recroquevillé dans un fauteuil, était incapable de se lever; il distinguait les cheveux de ses parents comme verts, et des formes géométriques lui apparaissaient sur les murs. Quand l'infirmière levait la main, il voyait celle-ci répéter plusieurs fois le mouvement. La cadette, entrée en crise nerveuse, présentait des convulsions impressionnantes, et avait perdu conscience.

L'examen de quelques échantillons reçus à l'état sec nous a permis d'enrichir les données que nous avons précédemment réunies sur les champignons hallucinogènes du Mexique, appartenant aux genres *Psilocybe* (une douzaine d'espèces), *Stropharia* (une espèce), *Conocybe* (deux espèces) ⁽¹⁾ et d'autre part puisées dans les informations bibliographiques sur les propriétés de certains *Panæolus* ⁽²⁾, ceux-ci non utilisés par les Indiens, mais ayant causé des intoxications à caractère psychotrope, très proches de celles des *Psilocybes*, ces dernières occasionnées par les deux corps indoliques isolés, psilocybine (ou acide ester phosphorique de la 4-hydroxy-diméthyl-tryptamine) et psilocine (4-hydroxy-diméthyl-tryptamine) ⁽³⁾, dont l'un de nous (A. H.) et ses collaborateurs ont réalisé la double synthèse ⁽⁴⁾. Jusqu'ici, malgré de nombreux essais, seul celui réalisé sur une souche de *Panæolus sphinctrinus* n° RP 1, provenant des cultures obtenues au Laboratoire de Cryptogamie du Muséum, a pu nous conduire à la caractérisation de la psilocybine et à l'obtention, à l'état cristallisé, de 100 mg de ce corps ⁽⁵⁾. Mais aucun investigateur n'était parvenu à réobtenir la confirmation de cette présence, malgré des analyses répétées sur d'autres souches de *Panéoles*.

Or, le champignon récolté et consommé par Mme J. V. à Menton appartient au genre tropical *Copelandia* [stirpe *cyanescens* (Bk. et Br.)], très proche des *Panæolus* dont il se sépare surtout par la présence de cystides oxalifères.

Il est à noter que G. Guzman d'une part, R. Singer d'autre part ⁽⁶⁾, qui se sont occupés également de la systématique et de la répartition des

Psilocybes américains du groupe des *Cærulescentes*, à action psychotrope, avaient suspecté *a priori* et récemment par simple déduction que les mêmes propriétés pourraient appartenir au *Copelandia cyanescens* (Bk. et Br).



Chromatogramme sur papier d'extrait de *Copelandia*.

- (a) 2 μ g tryptophane + 2 μ g psilocybine;
- (b) 2 mm² de l'extrait concentré;
- (c) 10 mm² de l'extrait concentré;
- (d) 10 μ g psilocybine;
- (e) 10 μ g tryptophane.

Phase mobile : alcool *n*-butylique, saturé d'eau.

Papier : Schleicher + Schüll 2043 b.

Sing. qui d'après eux serait considéré comme toxique dans les régions tropicales où il croît. Celles-ci concernent les Philippines, Ceylan, le Brésil, la Bolivie, le Mexique (Vera Cruz) et la Floride. Il faut y ajouter les récoltes de l'un d'entre nous (R. H.) à Madagascar (Ambodirafiakeli, 14 novembre 1934) et au Cambodge (près de Sianoukville, 30 mai 1965). Parmi les espèces à psilocybine, les *Copelandia* de la stirpe *cyanescens*

constituent donc les formes les plus nettement tropicales, pour ne pas dire les seules, mais la présente observation montre que leur acclimatation à des régions tempérées-chaudes est possible. D'autre part, l'existence de la psilocybine dans le *Copelandia*, aussi bien dans le mycélium de culture que dans les carpophores sauvages, est désormais établie, ainsi que cette Note le démontre.

On a pulvérisé 0,11 g de carpophores séchés et traités trois fois par 5 ml de méthanol. On a évaporé les extraits au vide, à 50°, dissout le résidu (43 mg) dans 0,06 ml de méthanol aq. à 50 % et 1 ml d'éther de pétrole. De la phase hydrophile, on a prélevé deux échantillons respectivement de 2 et 10 mm³, qu'on dépose sur une feuille de papier Schleicher et Schüll 2043 b. On a utilisé comme témoins des échantillons de psilocybine et de tryptophane (2 et 10 µg de chacun d'eux). Après avoir laissé séjourner la feuille pendant 8 h dans une cuve à chromatographier en présence de *n*-butanol saturé d'eau, afin d'équilibrer, on a effectué une chromatographie ascendante d'une durée de 15 h selon le même système. Les substances indoliques se sont révélées au moyen de *p*-diméthylaminobenzaldéhyde en atmosphère de gaz chlorhydrique, selon la méthode de van Urk-Smith. L'échantillon à examiner présentait des taches d'un violet intense dont les R_f respectifs correspondent à la psilocybine (R_f 0,33) et au tryptophane (R_f 0,73). Les intensités des deux taches obtenues par chromatographie de l'échantillon de 2 mm³ s'appliquent respectivement à 6-10 µg de psilocybine et à 6-10 µg de tryptophane. Ces résultats permettent ainsi d'estimer à 0,15-0,2 % la teneur en psilocybine du champignon séché, et à 0,15-0,2 % celle en tryptophane.

Cette intoxication est la première, qui se soit produite en Europe continentale ⁽¹⁾ [nous avons rappelé que plusieurs intoxications causées par les *Panæolus* ont été décrites en Grande-Bretagne et aux États-Unis, et que les *Panæolus campanulatus*, *retirugis*, *papilionaceus*, *sphinctrinus*, *subbalteatus* en seraient responsables ⁽²⁾]. Ce dernier vient, comme peut-être le *Copelandia* de Menton, parfois sur les couches de fumier servant à la culture du champignon de Paris. Jusqu'ici, une seule espèce européenne de *Psilocybe*, du groupe des *Cærulescentes*, a été mentionnée comme renfermant de la psilocybine ⁽³⁾, mais aucune intoxication ne lui est due, ce qui s'explique par le fait qu'elle est rare et de petites dimensions, non propice par conséquent à la consommation.

En tout cas, l'intoxication ci-dessus décrite rappelle exactement les manifestations provoquées par la psilocybine et les champignons du Mexique tels que nous les avons expérimentés avec R. G. et V. P. Wasson au cours ou en dehors de nos expéditions mexicaines, de même qu'ensuite R. Cailleux, A. Brack, M. Jean Delay et ses élèves, Henri Michaux ⁽⁴⁾.

Le fait que la psilocybine ou la psilocine se retrouvent dans cinq genres apparentés, dont quatre où nous les avons caractérisées, — *Psilocybe* (*Cærulescentes*), *Stropharia*, *Conocybe* (Benedict et coll.) ⁽¹⁰⁾, *Panæolus* ⁽¹²⁾,

Copelandia, — constitue un exemple de la signification déterminante que peut revêtir la présence d'un corps chimique chez un certain nombre des représentants spécifiques de genres affines. Ainsi, le critère d'ordre phytochimique peut parfois apporter sa sanction dans l'étude des parentés naturelles ⁽⁹⁾. L'exemple de la psilocybine prend place à ce propos parmi les cas les plus remarquables jusqu'ici mentionnés.

(*) Séance du 17 janvier 1966.

(¹) V. P. et R. G. WASSON, *Mushrooms, Russia and History*, 2 vol., New York, 1957; R. HEIM et R. G. WASSON, *Arch. Mus. Nat. Hist. nat.*, Paris, 1958 (1959).

(²) R. HEIM, *Champignons toxiques et hallucinogènes*, Boubée, Paris, 1963.

(³) A. HOFMANN, R. HEIM, A. BRACK, H. KOBEL, A. FREY, H. OTT, TH. PETRZILKA et F. TROXLER, in *Helv. Chimica Acta*, 42, 1959, p. 1557; A. HOFMANN, R. HEIM, A. BRACK et H. KOBEL in *Experientia*, 14, 1958, p. 107.

(⁴) A. HOFMANN, A. FREY, H. OTT, TH. PETRZILKA et F. TROXLER, in *Arch. Mus. Nat. Hist. nat.*, n. s., 6, 1958, p. 255.

(⁵) R. HEIM et AL. HOFMANN, *La psilocybine et la psilocine chez les Psilocybes et Strophaires hallucinogènes, avec une note additive sur la présence de psilocybine dans le Panæolus sphinctrinus Fries*, in R. HEIM et R. G. WASSON, *loc. cit.*, 1958, p. 258-262.

(⁶) G. GUZMAN, in *Bol. Socied. Bot. de Mexico*, n° 24, décembre 1959, p. 24 (manusc.); R. SINGER, in *Bol. Acad. Nacional de Ciencias*, 41, décembre 1959 (1960), p. 38; in *Lilloa*, 30, 1960, p. 124.

(⁷) AL. HOFMANN, R. HEIM et H. TSCHERTER, *Comptes rendus*, 257, 1963, p. 10.

(⁸) R. HEIM, *Comptes rendus*, 245, 1957, p. 597; AL. HOFMANN, AR. BRACK et R. CAILLEUX, in *Arch. Mus. Nat. Hist. nat.*, *loc. cit.*, 1959; J. DELAY, P. PICHOT, TH. LEMPERIÈRE, P. J. NICOLAS-CHARLES et A. M. QUÉTIN, in *Arch. Mus. Nat. Hist. nat.*, *loc. cit.*, p. 287; H. MICHAUX, *Rev. de Mycol.*, 25, 1960, p. 52-68; *Les Lettres nouvelles*, 15, janvier 1960; voir à ce propos les dernières séquences du film en 35 mm et en couleurs de P. Thévenard et Roger Heim, *les Champignons hallucinogènes du Mexique*, 1965.

(⁹) R. HEIM, in *Systematics of to-day*, Uppsala Univ. Arsskrift, 1957 (1958), p. 48.

(¹⁰) R. G. BENEDICT, L. R. BRADY, A. H. SMITH et V. E. TYLER, *Lloydia*, 25, 1962, p. 156.

(¹¹) M. P. Molinari nous a donné les premiers renseignements qui nous ont permis de rédiger cette Note, les Docteurs René Galavielle et Simonneau nous ont transmis les observations faites sur les malades, enfin M^{me} J. Vial a été l'involontaire expérimentatrice.

(¹²) Il est bien évident que la caractérisation de la psilocybine dans le *Copelandia* tend à confirmer son existence dans les *Panæolus*, genre fort voisin de celui-là, où nous l'avions signalée.

(Laboratoires de Cryptogamie du Muséum national d'Histoire naturelle,
12, rue de Buffon, Paris, 5^e
et Laboratoires de Chimie pharmaceutique, Sandoz S. A., Bâle.)