

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année **2022-2023**

N° 63

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Amanita muscaria et *Amanita pantherina* : Usages traditionnels
historiques et actuels, mésusages et espoirs thérapeutiques

Par

Valentin TORRELLI

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

6 Septembre 2023

JURY

Présidente :

Madame Leslie **BOUDESOCQUE-DELAYE**, Professeur Universitaire, faculté de pharmacie, Tours (37)

Membres :

Monsieur **Arnaud LANOUE**, Maître de Conférence, faculté de pharmacie, Tours (37).

Madame **Caroline BIRER-WILLIAMS**, Maître de Conférence, faculté de pharmacie, Tours (37).

Monsieur **Thomas MICAUX**, Docteur en pharmacie, titulaire officinal, Tours (37).

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER,
M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD**

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Véronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE HEMATOLOGIE
POUPLARD	Claire	PHARMACIE CLINIQUE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE
3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS		
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)		
POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOU	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE
3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)		
AMRANE	Dyha	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
1 PRAG		
WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
1 contrat d'enseignement		
GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
3 CHARGÉS DE RECHERCHE		
EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

Mise à jour du 01/09/22



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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

Date : 06 Septembre 2023

L'étudiant
TORRELLI Valentin

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

À M. Arnaud Lanoue, pour avoir encadré cette thèse malgré le temps restreint. Votre passion pour les plantes et les champignons est un exemple pour moi. Votre bibliothèque également !

À l'ensemble des personnes que je porte au fond de mon cœur. Dieu sait à quel point elles sont nombreuses. Ma famille, mes amis, mes proches, mes maîtres de stages, mes professeurs, mes collègues. Merci à tous, de m'avoir forgé ainsi, accompagné, rendu fort malgré mes peurs si nombreuses.

Merci mes parents, j'espère que ce manuscrit vous rendra fiers. Les chemins de vos enfants sont beaucoup plus sinueux que la plupart des familles, mais je n'échangerais le mien pour rien au monde.

À Mélanie, qui m'as accompagné toutes ces années difficiles, pour lesquelles nous nous sommes soutenus dans l'effort.

Merci également aux membres du jury pour cette lecture assidue et j'espère prenante que vous aurez, et pour l'écoute attentive lors de la soutenance. Une chose est sûre, nous partageons tous la même passion pour la biologie !

« No need to run, and hide. It's a wonderful life. » – Black

« Dans ce monde chacun de nous a sa place et notre Terre est bien assez riche. Elle peut nourrir tous les êtres humains. Nous pouvons tous avoir une vie belle et libre. Mais nous l'avons oublié... L'envie a empoisonné l'esprit des hommes, a barricadé le monde avec la haine, nous a fait sombrer dans la misère et les effusions de sang. Nous avons développé la vitesse, pour nous enfermer en nous-même. Les machines qui nous apportent l'abondance nous laissent dans l'insatisfaction. Notre savoir nous a fait devenir cyniques, nous sommes inhumains à force d'intelligence. Nous ne ressentons pas assez et nous pensons beaucoup trop. Nous sommes trop mécanisés, et nous manquons d'humanité. Nous sommes trop cultivés, et nous manquons de tendresse et de gentillesse. Sans ces qualités humaines, la vie n'est plus que violence et tout est perdu. Les avions, la radio nous ont rapprochés les uns des autres, ces inventions ne trouveront leur vrai sens que dans la bonté de l'être humain, que dans la fraternité, l'amitié et l'unité de tous les hommes. [...] Alors, il faut nous battre pour accomplir toutes leurs promesses. Il faut nous battre pour libérer le monde, pour renverser les frontières et les barrières raciales, pour en finir avec l'avidité, avec la haine et l'intolérance. Il faut nous battre pour construire un monde de raison, un monde où la science et le progrès mèneront tous les Hommes vers le bonheur » – Le dictateur

Table des matières

Liste des figures et tableaux	3
1 Introduction	5
1.1 Caractères biologiques	5
1.1.1 Généralités	5
1.1.2 Taxonomie.....	5
1.1.3 Caractères morphologiques.....	6
1.2 Répartition géographique	13
1.3 Écologie	14
1.4 Composition biochimique	14
1.4.1 Dérivés isoxazoles	15
1.4.2 Autres classes moléculaires	30
1.5 Syndrome panthérinien.....	34
2 Utilisation traditionnelle de l'Amanite tue-mouches	38
2.1 Étymologie.....	38
2.2 Traces potentielles historiques.	40
2.3 Théories d'utilisation dans les religions.	46
2.3.1 Hindouisme	46
2.3.2 Christianisme.....	48
2.3.3 Autres croyances.....	49
2.4 Utilisation traditionnelle chez les peuples	51
2.4.1 Sibérie	51
2.4.2 Reste de l'Eurasie	58
2.4.3 Amérique.....	61
2.5 Différentes utilisations	63
2.5.1 Usage sacré	64
2.5.2 Usage dans les chants et récitals épiques.....	72
2.5.3 Usage comme stimulant	72
2.5.4 Usage comme narcotique	73
2.5.5 Usage comme Tue-mouches.....	74
2.5.6 Usage médicinal	76
2.6 Préparations et moyens d'administration	78
2.6.1 Ingestion directe	79
2.6.2 Boisson	80
2.6.3 Urine.....	81
2.6.4 Usage topique.	82

2.6.5	Consommation détoxifiée.....	82
2.7	Comparaisons aux données scientifiques	84
3	Utilisation contemporaine et mésusages	88
3.1	Usage thérapeutique contemporain.....	88
3.2	Usage récréationnel contemporain	90
3.3	Usages sacrés contemporains.....	92
3.4	Confusions	93
3.4.1	<i>A. muscaria</i> avec <i>A. caesarea</i>	93
3.4.2	<i>A. pantherina</i> avec <i>A. rubescens</i> , <i>A. excelsa</i> et var. <i>spissa</i>	95
4	Espoirs thérapeutiques	100
4.1	Études <i>in vitro</i>	100
4.2	Études <i>in vivo</i>	102
4.2.1	Essais sur l'humain	107
4.3	Dérivés.....	109
5	Conclusions	112
5.1	Note de fin sur le futur	113
6	Bibliographie	115

Liste des figures et tableaux

Figure 1 - <i>A. muscaria</i> var. <i>muscaria</i> f. <i>muscaria</i> à différents stades pré-matures – Observation de Californie (7).....	7
Figure 2 - Différents spécimens d' <i>A. muscaria</i> , avec différents stades de développement. L'hétérogénéité des squamules et de couleurs des pieds et des piléi sont nettement visibles – Observation de Nouvelle-Zélande (8).....	7
Figure 3 - Spores d' <i>A. muscaria</i> au microscope. Longueur individuelle d'environ 10 µm et largeur 8 µm (9).....	8
Figure 4 - Différents spécimens d' <i>A. muscaria</i> var. <i>flavivolvata</i> , avec la particularité d'avoir le stipe jaune en plus du voile – Observation de France (12)	10
Figure 5 - Spécimen d' <i>A. muscaria</i> f. <i>formosa</i> = var. <i>guessowii</i> – Observation de Pennsylvanie (14)	10
Figure 6 - Deux spécimens <i>A. muscaria</i> f. <i>aureola</i> . La confusion avec <i>A. caesarea</i> devient instantanément compréhensible – Observation de Rome (13)	10
Figure 7 - Deux spécimens d' <i>A. pantherina</i> var. <i>pantherina</i> matures – Observation de Californie (21)	11
Figure 8 – Différents spécimens d' <i>A. pantherina</i> f. <i>abietum</i> à l'état juvénile voire presque mature pour le spécimen le plus gros – Observations d'Italie (22).....	11
Figure 9 - Répartition géographique d' <i>A. muscaria</i> (carte de gauche) et d' <i>A. pantherina</i> (carte de droite) en France, selon l'INPN (respectivement (23) et (24))	13
Figure 10 - Répartition géographique d' <i>A. muscaria</i> (carte de gauche) selon 172 365 occurrences mixtes et d' <i>A. pantherina</i> (carte de droite) selon 19 315 occurrences mixtes dans le monde, selon le GBIF (respectivement (25) et (26)).	13
Figure 11 - Structures chimiques de l'acide iboténique, de la muscazone et muscimol. Pour comparaison, leurs analogues biologiques dans les extrémités de droite et gauche : acide glutamique pour l'acide iboténique et GABA pour le muscimol. En bleu sont représentées les liaisons rotatoires, permettant différentes conformations et donc différentes cibles. L'acide iboténique peut être dégradé en muscazone par les UV et décarboxylé en muscimol par des enzymes ou des réactions chimiques.	15
Figure 12 - Teneur en acide iboténique (IBO) à différent stade de développements et selon différentes parties. Stades : I = état juvénile / II = piléus formé totalement sphérique / III = différenciation du piléus avec voile visible / IV = piléus sphérique mais voile déchiré / V = piléus plat. $\bar{x}$ = moyenne. Nombre d'échantillons récoltés (total 62) : 6 au stade I, 16 au stade II, 16 au stade III, 11 au stade IV, 11 au stade V (30)	17
Figure 13 - Teneur en muscimol (MUS) à différent stade de développements et selon différentes parties. Stades : I = état juvénile / II = piléus formé totalement sphérique / III = différenciation du piléus avec voile visible / IV = piléus sphérique mais voile déchiré, début d'étalement du piléus / V = piléus plat. $\bar{x}$ = moyenne. Nombre d'échantillons récoltés (total 62) : 6 au stade I, 16 au stade II, 16 au stade III, 11 au stade IV, 11 au stade V (30).....	17
Figure 14 - Symptômes et signes après l'ingestion d' <i>A. muscaria</i> et d' <i>A. pantherina</i> chez 49 patients traités au centre antipoison de Ljubljana entre 1980 et 2013 (33).....	35
Figure 15 - Symptômes observés sur 109 cas d'intoxications par <i>A. muscaria</i> (dont 2 enfants) et sur 109 par <i>A. pantherina</i> (dont 5 enfants) sur plus de 30 ans en Amérique du Nord par la NAMA (104). D'autres symptômes ont été observés (voir texte). TGI = troubles gastro-intestinaux. Hallucinations = distorsions visuelles et/ou temporelles (104).....	35
Figure 16 - Chronosymptomatologie du syndrome panthérinien causé par <i>A. muscaria</i> selon Michelot & Al (4).	36

Figure 17 - Zoom sur un des morceau du panneau central de la peinture "Le Jardin des délices" de Jérôme Bosch (entre 1490 et 1500) (113)	38
Figure 18 - Pétroglyphes retrouvés au bord de la rivière de Pegtymel, à Chukotka (Russie) (122)..	41
Figure 19 - Pétroglyphe sur le site de Karak-Tchad (chaîne de l'Altai) (124).....	42
Figure 20 - Pétroglyphe d'un personnage "sous la voute céleste" – Kazakhstan (site de Tamgaly) (124)	42
Figure 21 - Pétroglyphe avec ces mêmes chapeaux fongiformes – Kazakhstan (site de Kabalk-Tash) (124)	42
Figure 22 - La stèle gravée dite du « Chef de tribu », (zone VII, groupe I, roche 8). Seules les gravures protohistoriques ont été représentées sur ce relevé (126)	43
Figure 23 - Vaisselle en bronze présentant des symboles fongiformes (129).....	43
Figure 24 - Des cup-marks qui semblent toutes orientées vers la même direction – RocceRé (Italie) (association amicale du RocceRé (131))	44
Figure 25 - Des cup-marks formant une figure anthropomorphe – RocceRé (Italie) (association amicale du RocceRé (131)).....	44
Figure 26 - Statuette Purépéchas (Pátzcuaro, Michoacán, au Mexique) (134).....	45
Figure 27 - Peinture rupestre de 80cm de haut, d'un anthropomorphe. - Site de Matalen-Amalzar (137)	46
Figure 28 - Peinture rupestre - 3 des 5 personnages représentés. - Site de Tin-Tazarift (137)	46
Figure 29 - Fresque de la chapelle de Plaincourault - Méréigny, Indre (85).	48
Figure 30 - Autel portatif (Tengu mikoshi) représentant un tengu, protecteur de Beppu (préfecture d'Oita, Japon) (153).....	51
Figure 31 – Carte actuelle de distribution des principaux peuples autochtones sibériens (156)	52
Figure 32 - Croquis réalisé par un Chukchis décrivant la voie suivie par l'homme-champignon (120)	66
Figure 33 - Fréquences de nausées, vomissements et états d'ébriété selon différents modes de préparation d' <i>A. muscaria</i> et <i>A. pantherina</i> (Total : n = 525 / nausées totales = 217 / Vomissements totaux = 108 / états d'ébriétés totaux = 413) (178).....	79
Figure 34 - Raisons de consommation régulière d' <i>A. muscaria</i> chez 250 personnes. Les barres affichent les pourcentages, les chiffres adjacents, le nombre exact de personnes (n) (184).....	88
Figure 35 - Différents spécimens d' <i>A. caesarea</i> , avec différents stades de développement. Le caractère charnu du champignon est bien appréciable ici – Observation d'Italie (190).....	94
Figure 36 - Spécimen qui semble être ici <i>A. muscaria</i> , montrant bien la confusion possible. Il faut étudier la volve ici pour affirmer l'espèce – Observation d'Allemagne (191).....	94
Figure 37 - Deux spécimens d' <i>A. rubescens</i> à gauche, juvénile et mature, contre deux spécimens d' <i>A. pantherina</i> à droite, juvénile et mature. La ressemblance est forte – Observation d'Allemagne (192)	96
Figure 38 - Différents spécimens d' <i>A. excelsa</i> var. <i>excelsa</i> à différents stades de développement. Le revêtement poudreux est bien visible sur les spécimens de droite – Observation d'Espagne (193).....	97
Figure 39 - Différents spécimens d' <i>A. excelsa</i> var. <i>spissa</i> à différents stades. La gaine craquelée et les chinures sont bien visibles – Observation d'Espagne (194)	99
Tableau 1 - Deux grandes pratiques du chamanisme, et leurs différences (161)	71
Tableau 2 - Les pratiques chamaniques des populations d'Asie du Nord, au XXème siècle, avec les nuances de caractères hiérarchiques et hétérarchiques. Char. = caractères / Khants de V. = de Vah-Vasiugan / Yukaghir HK = Haute Kolyma (161)	71

1 Introduction

Depuis des milliers d'années l'humain a utilisé les champignons pour se nourrir et se guérir. À l'instar du règne végétal, il existe une biodiversité incommensurable au sein du règne fongique. Pour la consommation, les macromycètes sont les champignons d'intérêt direct car ils sont visibles, récoltables, identifiables visuellement, et se récoltent naturellement contrairement à leurs voisins microscopiques.

La grande famille des Amanitacées (Amanitaceae) inclut un spectre conséquent de différentes actions pharmacologiques selon les espèces. De mortelles à excellentes comestibles, une identification poussée est nécessaire pour la survie et la santé. Différentes molécules actives toxiques induisent donc différents syndromes chez l'humain.

Les amanites à syndromes panthérinien comportent essentiellement deux espèces d'amanites parmi les plus connues : l'amanite tue-mouches (*Amanita muscaria* (L.) Lam 1783) et l'amanite panthère (*Amanita pantherina* (DC.) Krombh. 1846). Les intoxications à syndrome panthérinien par ces espèces ont reléguées au rang d'espèces toxiques durant les siècles passés, parmi nos sociétés occidentales, ces champignons contenant des molécules très actives biologiquement. Pourtant, leur utilisation thérapeutique et mystique est ancestrale et les nouvelles recherches sont prometteuses quant à l'utilisation de leurs substances actives.

Le but de ce document sera de retracer les études réalisées à partir de données ethnologiques, scientifiques et de santé publique pour comprendre les enjeux de l'utilisation des amanites à syndrome panthérinien à l'heure actuelle.

L'amanite tue-mouches recense la plus grande attention, étant donné son caractère intrinsèquement facilement reconnaissable. C'est pourquoi la plupart des études seront réalisées sur celle-ci. Ayant une composition biochimique proche, l'amanite panthère comporte quelques études mais celle-ci est bien moins documentée.

1.1 Caractères biologiques

1.1.1 Généralités

Les champignons appartiennent au règne fongique. Ce sont des organismes eucaryotes, dépourvus de chlorophylle et donc sont hétérotrophes. Ici nous nous concentrerons sur les Eumycota, les champignons stricto-sensu. Leur appareil végétatif est un mycélium, organisé en filaments, qui peuvent se différencier en organes de dispersion ou de reproduction si besoin.

L'amanite tue-mouches et l'amanite panthère sont classifiées de toxiques (voir chapitre 1.5 Syndrome panthérinien).

1.1.2 Taxonomie

Le genre *Amanita* appartient à la classification des Basidiomycetae, Agaricomycetae, Agaricales et Amanitaceae. Ils possèdent pour la plupart des lames blanches à insertion libre à sub-libre, des empreintes de spores blanches, des restes de volve sous forme de verrues ou de tâches sur la surface pileuse et la base du stipe. En outre, beaucoup ont un anneau sur la tige. Ce genre est divisé en sept sections : Amanita, Caesareae Singer, Vaginatae (Fr.) Quél, Amidella (J.-E. Gilbert) Konrad &

Maubl, Lepidella (J.-E. Gilbert) Veselý, Phalloideae (Fr.) Quél, et Validae (Fr.) Quél¹. La plupart des espèces mortelles sont incluses dans la section Phalloideae, tandis que la plupart des espèces comestibles appartiennent à la section Caesareae (2). Les espèces *A. muscaria* et *A. pantherina* appartiennent toutes deux à la section Amanita (sous-section Amanita). La sous-section Amanita est divisée en séries Amanita et Pantherina, se distinguant par la présence de boucles plus ou moins abondantes, visibles au microscope, à la base des basides pour la première et son absence (ou présence rare) pour la deuxième (3).

Il est estimé de nos jours, que le genre *Amanita* contient plus de 900 à 1000 espèces, parmi lesquelles une centaine serait classées toxiques et une cinquantaine serait classées comestibles.

Des sous-espèces d'*A. muscaria* et d'*A. pantherina* seront évoquées au chapitre suivant (1.1.3 Caractères morphologiques).

1.1.3 Caractères morphologiques

1.1.3.1 *Amanita muscaria*

L'amanite tue-mouches est le champignon le plus représenté du monde (illustrations, tableaux, œuvres physiques...), le plus connu, de par ses caractères morphologiques, et fait l'objet de nombreuses mystifications. Nous pouvons imaginer que sa couleur éclatante pourrait très bien provenir d'un aposématisme, alarmant les espèces fongivores de sa toxicité (4). Elle est caractérisée par (3,5,6) :

- Un piléus (ou chapeau), de 6,5 à 20 cm de diamètre (parfois jusqu'à 50cm (4)) à maturité, est d'abord presque globuleux à l'état juvénile (visible notamment sur la Figure 1 (7)), vite hémisphérique puis convexe, enfin étalé, non mamelonné. Il peut être convexe ou charnu, glabre à sublubrifié, vite étalé, un peu mamelonné, à marge cannelée (sur 0,8 à 1,5 cm chez l'adulte), mais les cannelures sont souvent absentes ou peu marquées chez les jeunes.
 - Le revêtement piléique (ou cuticule, ou piléocutis) est épais, entièrement séparable, débordant sur 2 mm au début, lisse, luisant, viscidule, d'aspect cireux, d'un rouge vif vermillon, pouvant pâlir à orangé ou marbré de jaune (rouge délavé – après une pluie par exemple (voir Figure 2 (8))). La marge est nettement striée (à l'instar des *Amanitopsis*) et incurvée dès le jeune âge.
 - Il est orné de petites squamules en forme de verrues détersiles blanches ou blanchâtres, striées, incurvées. Elles sont disposées concentriquement et sont fugaces, épaisses au centre, plates vers la marge. Le piléus peut en être dénué avec l'âge.
- Des lames larges de 1,1 à 1,6 cm d'épaisseur, épaisses, plutôt serrées, libres chez l'adulte (visible notamment sur la Figure 2), blanches ou blanchâtres (parfois jaune pâles chez les vieux spécimens), rarement un peu fourchues vers la marge, à arête fimbriée-floconneuse par le voile partiel. On observe la présence de lamellules tronquées droites ou avec un angle à peine obtus.
- La dissection du champignon aux stades précoces révèle une couche de peau jaunâtre caractéristique sous le voile, ce qui facilite l'identification.
- Un stipe de 7 à 25 cm de longueur et de 1 à 3 cm de diamètre, blanc. Il est cylindrique, d'abord plein puis devient creux avec l'âge. Il est renflé à sa base en un bulbe arrondi ou napiforme de 1,8 cm à 5,5 cm de diamètre, parfois prolongé par un agrégat mycélien épais, ferme, plein mais

¹ Les résultats de l'étude récente sur la famille Amanitaceae en Chine (1) indiquent que les espèces du genre *Amanita* seraient monophylétiques et descendraient d'un ancêtre commun. 5 genres pourraient être distingués au sein de la famille : *Amanita*, *Catatrampa*, *Limacella*, *Limacellopsis* and *Myxoderma*. La classification se verra donc sûrement bientôt changée.

vite farci avec un cortex épais. Le stipe au-dessus du bulbe, devient creux, blanc ou blanchâtre, finement floconneux. Au-dessus de l'anneau, on peut apercevoir quelques empreintes incomplètes et peu marquées de lames. Sous l'anneau, le stipe est sublisce avec des méchules dressées vers le haut, puis sublisce ou lisse au-dessus.

- Un anneau blanc, bien formé, ample, membraneux, épais, cotonneux, non cannelé sur le dessus, floconneux en bas, à marge crénelée de verrues épaisses du voile général, blanches, caduques.
- Un voile général très fragile, blanc, laissant, à maturité, à la fois des flocons sur le piléus et à la base du stipe, où il est déchiré en 1 à 5 rangées de verrues ou anneaux crénelés sur et au-dessus du bulbe, formant un bourrelet annulaire plus ou moins large. La volve n'est pas mentionnée dans (3), sûrement car non délimitée contrairement à une volve en sac, mais l'on peut y caractériser sa présence par le bourrelet annulaire autour du bulbe. Elle est caractérisée par (5) comme une volve en créneaux réguliers, et traditionnellement appelée volve friable (voir le petit spécimen au premier plan Figure 1).
- Une chair ferme et épaisse au disque jusqu'à 1,6 cm, dure dans le cortex du stipe et cotonneuse à l'intérieur, blanche sauf sous le revêtement piléique où elle est jaune, sur 1 à 4 mm d'épaisseur. Odeur nulle ou faible, non définissable, saveur douce, légèrement fongique ou très légère de noisette fraîche.



Figure 1 - *A. muscaria* var. *muscaria* f. *muscaria* à différents stades pré-matures – Observation de Californie (7)



Figure 2 - Différents spécimens d'*A. muscaria*, avec différents stades de développement. L'hétérogénéité des squamules et de couleurs des pieds et des piléi sont nettement visibles – Observation de Nouvelle-Zélande (8)

- Des spores largement ellipsoïdes² à ellipsoïdes³, parfois ovoïdes, entre 8,5 et 13 µm de longueur et entre 6,5 et 9 µm de largeur au microscope (voir Figure 3 ci-contre (9)), parfois ovoïdes. Elles sont apiculées, lisses, hyalines, inamyloïdes. Plusieurs sous-espèces possèdent des malformations visibles sur quelques spores (nommés crassospores), où leur paroi est alors particulièrement épaisse (in (4)). La sporée est blanche.

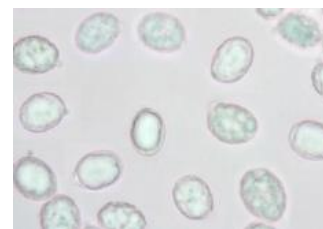


Figure 3 - Spores d'*A. muscaria* au microscope. Longueur individuelle d'environ 10 µm et largeur 8 µm (9)

Elle est difficilement confondue, sauf avec l'Amanite des Césars (*A. caesarea*) (4), ou avec des espèces proches (voir chapitre 3.4 Confusions).

Il existe plus d'une vingtaine de variété ou formes, dont certaines dénuées de la couleur caractéristique rouge de ce champignon. Il est donc parfois possible de les confondre aisément avec d'autres espèces (voir chapitre 3.4 Confusions). Au moins 3 grands groupes (clades), parmi le complexe *A. muscaria*, sont discernables : eurasien, eurasien subalpin et nord-américain (10,11). Ceux-ci contiennent des variétés et formes variées. Parmi elles, actuellement (sans définir à quel groupe elles appartiennent – la classification étant différente, une même sous-espèce peut faire partie de différents clades) (3) :

- La variété la plus documentée et celle le plus communément associée à l'espèce est l'éponyme ***A. muscaria* var. *muscaria* f. *muscaria***, également nommée variété Eurasiennne (voir Figure 1 et Figure 2). Celle-ci est caractérisée par un piléus rouge, tout au plus décolorant en orangé vers la marge lorsque délavé, et à voile général blanc.
- La **var. *muscaria* f. *flavivolvata***, est similaire à la var. *muscaria* mais possède un voile jaune, des squamules pouvant être jaunes, et un anneau atypique lisse au début et avec 1 à 4 couronnes de verrues jaunes (voir Figure 4 (12)). Les décolorations du piléus sont plus ou moins importantes, homogènes ou non (jaune orange pâle au centre devenant plus rougeâtre en périphérie ou l'inverse). Ses spores sont plus élongées que la var. *muscaria* (3).
- La **var. *muscaria* f. *aureola***, ou amanite tue-mouches dorée, croît dans les zones humides, possède un piléus, plus petit, avec un mamelon bas et large, et à revêtement soit jaune à roux-brique, soit orangé à rouge orangé, brillant par temps sec, et un voile blanc extrêmement fragile, ne laissant que peu de débris sur le bord du piléus. Ils se perdent donc facilement et laissent un piléus orangé similaire à l'orange (*A. caesarea*). Le stipe est plus fin et facilement séparable du piléus. L'anneau est membraneux, finement strié. La volve est plus ou moins membraneuse, courte et circonscrite comme chez *A. pantherina*, voire seulement des plaques submembraneuses. L'ensemble du sporocarpe est gracile (voir Figure 6 (13)).
- La **var. *muscaria* f. *vaginata*** est comme le type mais avec une volve circonscrite submembraneuse, en général courte, plus ou moins haute. Elle possède également un piléus plus petit, rouge-feu-pourpre, à verrues fugaces, très minces, jaune sur le dessous, et un bulbe plus gros, subglobuleux, lisse, terminé par un rebord nettement dentelé.
- La **var. *formosa* f. *formosa***, nommée l'amanite tue-mouches jaune-orangée, varie par son voile jaune soufre, qui forme d'épaisses squames pyramidales, jaunes sur le piléus, qui est fauve-orangé (voir Figure 5 (14)). Le stipe est très long, squamuleux-floconneux. Celui-ci et l'anneau sont jaunes. En général les spécimens sont robustes et plus jaunes crème.
 - Dans la var. *formosa* se trouve la **f. *europaea***, caractérisée par la remarquable couleur jaune de la bordure annulaire et des verrues. Le piléus pourrait être parfois brun foie au centre et les verrues à tonalité gris-brunâtre à chamois-grisâtre très pâle, mais souvent

² Largement ellipsoïde = rapport longueur sur largeur entre 1,15 et 1,30.

³ Ellipsoïde = rapport longueur sur largeur entre 1,30 et 1,60.

safran avec une tonalité légèrement verdâtre jeune, qui passe à une nuance plus orangée. Des lamellules sont assez nombreuses dans les lames. Le stipe est élancé. L'anneau est jaunâtre. La chair est assez profondément teintée de jaune sur le revêtement piléique à maturité.

- Se trouve également la f. *guessowii/güssowii*, qui varie par sa volve entourant le bulbe. Elle est semi-libre, régulièrement déchirée, remarquable, épaisse. La f. *guessowii* est reléguée au rang de **var. *guessowii*** en Amérique car la var. *formosa* serait purement un taxon européen (15,16). Ce problème de taxonomie est bien à résoudre, car comme nous pouvons le voir sur la Figure 5, la variété semble très proche d'*A. muscaria* var. *muscaria*, mais de jaune à orange pour le piléus et blanc à jaunâtre pour le stipe. Alors que Neville & Poumarat (3) distinguent la f. *europaea* de la f. *guessowii*, nous pouvons supposer que les auteurs américains regroupent ces deux formes dans la f. *europaea* et la distinguent de leur var. *guessowii*, bien présente chez eux et différente des spécimens européens.
- L'amanite royale (*A. regalis*), devrait être désormais classifiée comme variété d'*A. muscaria* par les analyses génétiques (10,11) (soit ***A. muscaria* var. *regalis***) et possède les mêmes toxines et induit le syndrome panthérinien (17,18). Elle possède un piléus plus large jusqu'à 25 cm, similaire à revêtement à teinte brun de foie foncé pâissant jusqu'au jaune-brunâtre (voire chocolat) à plus ou moins rougeâtre, sauf au disque, normalement couvert flocons crémeux, jaunes et pâissants (et bordure jaune plus soutenu). Le stipe est presque plein, plus long, jusqu'à 25 cm, et plus épais, jusqu'à 5 cm et recouvert sous l'anneau de squames blanchâtres et plus bas de squames retroussées jaunâtre pâle plus ou moins disposées circulairement. Le bulbe est blanchâtre à nettement nuancé de beige-jaunâtre, recouvert de squames jaunâtres. L'anneau est entouré de flocons jaunâtres. Le voile général est jaunâtre. La chair est blanche, teintée de jaune voire de brun-jaune sous le revêtement piléique.
 - Sans étude phylogénétique réalisée de nos jours, *A. pseudoregalis*, une espèce à part entière proche de *regalis* et clairement définie également, se verra peut-être intégrée dans un futur proche au clade d'*A. muscaria*. Elle est blanche à l'état juvénile (très semblable à la var. *alba*) et se dore d'un aspect couleur de beurre à marron à maturation sur le revêtement piléique, un peu plus clair que la var. *regalis*. Les verrues sont de tailles variables, et comme le stipe et l'anneau, sont blanchâtre d'abord et peuvent se colorer de brunâtre avec l'âge. Le stipe est long.
- La **var. *fuligineoverrucosa*** se distingue par son voile général qui démarre blanchâtre à crème, voire nettement jaunâtre ou jaune, et qui prend très tôt une coloration d'abord grise puis complètement fuligineuse en surface, ce qui se retrouve sur ses verrues, qui forment des îlots polygonaux de surface variable, avec en leur dessous le reste blanc du voile. La croissance du piléus induit l'isolement des verrues qui ont la forme de troncs de pyramides plus ou moins largement tronquées, leur face supérieure étant plus sombre, de brun-roussâtre à brun-fuligineux ou gris noirâtre, et la face inférieure tend à roussir avec l'âge. Le stipe tend à roussir au niveau du bulbe (partie méchuleuse), et, plus légèrement avec l'âge, sur la portion située entre le bulbe et l'anneau. Le bulbe est entouré des restes du voile formant un revêtement presque apprimé et plus ou moins fragmenté en écailles peu épaisse. L'anneau est bordé de verrues couleur fuligineuses.
- La **var. *alba*** est blanche, de l'état juvénile à mature. Son stipe est toujours finement floconneux, s'aminçant vers le haut. Les squames sur la partie inférieure du stipe peuvent être légèrement brunissantes au niveau des blessures (manipulations ici).

D'autres formes existent, notamment au niveau des autres continents.



Figure 4 - Différents spécimens d'*A. muscaria* var. *flavivolvata*, avec la particularité d'avoir le stipe jaune en plus du voile – Observation de France (12)



Figure 5 - Spécimen d'*A. muscaria* f. *formosa* = var. *guessowii* – Observation de Pennsylvanie (14)



Figure 6 - Deux spécimens *A. muscaria* f. *aureola*. La confusion avec *A. caesarea* devient instantanément compréhensible – Observation de Rome (13)

Il existe donc énormément de variations de caractères morphologiques au sein de cette espèce. Une étude a montré que 8 majeures lignées (clades) étaient intraspécifiques d'*A. muscaria* et que la réalité était que différents polymorphismes induisent des endémismes écorégionaux avec parfois des niches très spécifiques (provenant de l'adaptation à ces milieux) (19). La sous-espèce *americana* (parfois décrite) ne sera donc pas forcément spécifique d'Amérique et la taxonomie reste encore à approfondir grâce à la phylogénétique. Par exemple, une analyse génétique d'un spécimen italien a montré que son origine était plus proche de la population nord-américaine qu'eurasienne (20). *A. muscaria* est donc un complexe d'espèce plutôt qu'une espèce. De très amples études phylogénétiques, utilisant expressément les échantillons de chaque clade actuel, sont nécessaires afin de mieux classer les variétés. Jusqu'à présent, il n'existe pas de classification phylogénétique de l'espèce (19), contrairement à d'autres sections du genre (voir d'autres travaux de Rodham E. Tulloss, notamment pour la section *Phalloidæ*). Des travaux ont déjà commencé en ce sens, mais la taxonomie jusqu'à la forme n'est pas présente (1).

1.1.3.2 *Amanita pantherina*

L'amanite panthère reste moins connue du grand public que l'amanite tue-mouches. Pourtant elle est parfois considérée plus toxique (3,5). Elle est caractérisée par (3,5,6) :

- Un piléus, de 3,7 à 11 cm de diamètre (pouvant atteindre 15 cm) à maturité, d'abord en boule, subhémisphérique, à l'état juvénile, très vite convexe, puis plat-convexe et enfin étalé et souvent légèrement déprimé, avec la marge arrondie, courtement cannelée sur 0,3 à 0,9 cm mais peu visible chez les jeunes.
 - o Le revêtement piléique est entièrement séparable, viscidule, brillant, vite sec, lisse, d'abord brun foncé, brun bistre puis s'éclaircissant, brun, brun noisette (visible notamment sur la Figure 7 (21)), brun-ocre pâle, parfois ocre-jaune par sécheresse, parfois roussâtre.
 - o Il est orné de petites verrues piléiques détersiles, régulièrement réparties, et d'un blanc pur contrastant avec le fond. Celles-ci ressemblent plus à des flocons de neige.
- Des lames libres, serrées, larges de 0,7 à 1 cm, blanches, se salissant parfois lentement au toucher, à arête finement floconneuse, avec des lamelles et lamellules tronquées avec un angle droit.
- Un stipe de 5 à 14 cm de long et d'0,6 à 2 cm de diamètre, jusqu'à 2,3 cm au niveau du bulbe, élancé, farci puis creux avec l'âge, subcylindrique, s'élargissant légèrement de haut en bas jusqu'au bulbe basal serti d'une courte volve circoncise, et semblant typiquement emmanché dans ce petit bulbe arrondi ou en oignon. Parfois le bulbe est absent, la base s'atténuant alors en une partie conique subradicante. Le stipe est blanc pur, d'abord finement floconneux puis

lisse au-dessus de l'anneau, à petites squames fibrilleuses apprimées, floconneuses-crèmeuses sous l'anneau avec, très souvent, un à trois bourrelets ou zones floconneuses-crèmeuses hélicoïdales juste au-dessus du bulbe. Il est renflé à sa base en une volve, courte et circonscise, ornée d'une zone annulaire floconneuse de 1-2(3) bracelets, plus ou moins hélicoïdaux, blanc pur comme l'anneau.

- Un anneau membraneux, mince, généralement non strié à la face supérieure, vite apprimé sur le stipe, placé bas, blanc, parfois précocement caduc.
- Un voile général blanc, pouvant légèrement grisonner avec l'âge, friable, laissant des restes sous la forme de flocons, verrues, ou petites plaques farineuses sur le piléus, et à la base du stipe, d'une volve blanche, cotonneuse, adhérente à la base bulbeuse, circonscise avec rebord net et large, la partie supérieure de la volve souvent entraînée sur le stipe formant de typiques bourrelets ou zones floconneuses-crèmeuses plus ou moins complets.
- Une chair blanche, même sous le revêtement piléique, immuable, ferme, épaisse jusqu'à 0,8 cm au disque, sans saveur ni odeur notable ou parfois très faiblement raphanoïdes⁴.



Figure 8 - Deux spécimens d'*A. pantherina* var. *pantherina* matures – Observation de Californie (21)



Figure 7 – Différents spécimens d'*A. pantherina* f. *abietum* à l'état juvénile voire presque mature pour le spécimen le plus gros – Observations d'Italie (22)

- Des spores largement ellipsoïdes à ellipsoïdes, voire oblongues⁵, rarement de globuleuses⁶ à subglobuleuses⁷, entre 7,5 et 12 μm de longueur et entre 5 et 8,5 μm de largeur au microscope, inamyloïdes. Elles sont lisses, hyalines, parfois aplaties du côté adaxial. L'apicule est bien visible. La sporée est blanche.

Elle peut être éventuellement confondue avec l'amanite vaginée (ou grisette – *A. vaginata*), l'amanite élevée (*A. excelsa*), l'amanite épaisse (*A. excelsa* var. *spissa*), l'amanite rougissante (*A. rubescens*) et l'amanite jonquille (*A. jonquillea*) (4) (voir chapitre 3.4 Confusions).

⁴ Odeur de rave ou radis.

⁵ Oblongue = rapport longueur sur largeur entre 1,60 et 2,00.

⁶ Globuleuse = rapport longueur sur largeur entre 1,00 et 1,05.

⁷ Subglobuleuse = rapport longueur sur largeur entre 1,05 et 1,15.

Quant au complexe *A. pantherina*, il peut être divisé en au moins deux grands groupes : nord-américain et eurasien (10). Ceux-ci contiennent des variétés et formes variées. Parmi elles, actuellement (de même, sans définir à quel grand groupe elles appartiennent par manque de classification) (3) :

- La variété la plus documentée et celle le plus communément associée à l'espèce est l'éponyme ***A. pantherina* var. *pantherina***, possédant les caractères morphologiques précédents.
- La ***var. pantherina* f. *abietum***, plus gros, robuste et sombre, à marge non cannelée lorsque jeunes (visible sur la Figure 8 (22)). Ils deviennent à maturité plus élancés, à piléus plus clair et à marge cannelée (non visible sur la Figure 8). Le revêtement piléique est viscidule par temps humide et luisant par temps sec. Les verrues ou plaques sont blanchâtres à légèrement jaunâtre ochracé au début, passant à blanchâtre grisonnant enfin. Le bulbe mesure jusqu'à 2,9 cm de diamètre. L'anneau est blanc et assez bas (souvent moitié de stipe), et peut teinter de rosâtre ochracé à la vétusté. Le voile général est blanchâtre à légèrement ochracé chez le jeune, surtout au-dessus du piléus et devient blanchâtre grisonnant à maturité. La volve est circonscise, bordant le stipe d'un ou deux cernes plus ou moins nets.
- La ***var. pantherina* f. *albida*** est blanchâtre et tend à se colorer lors du développement jusqu'à gris brunâtre pâle au niveau du piléus, à surface viscidule lors d'humidité à marge courtement cannelée. L'anneau est inséré assez bas, au $\frac{3}{4}$ de la hauteur depuis le bulbe.
- La ***var. pantherina* f. *subcandida*** est beaucoup plus blanche, couleur neige. Le revêtement piléique est blanc, sauf en son centre qui est touché d'ocre jaunâtre, toute sa surface devenant seulement ochracée en séchant. L'anneau peut être inséré jusqu'au milieu du stipe. La volve est circonscise et entoure le bulbe par un ou deux cernes plus ou moins complets. La chair est blanche, immuable même sous le revêtement piléique.
- La ***var. isabellomarginata*** ressemble à la *var. pantherina* mais varie par sa teinte particulière, de couleur isabelle (plus foncé au centre, toujours plus clair au disque) au niveau du piléus, brillant. Le disque tend à pâlir beaucoup à maturité en brun délavé, et la teinte périphérique toujours plus claire, isabelle pâle. Le voile est d'emblée teinté de brun fuligineux et tend à brunir avec l'âge. Il laisse sur le piléus des verrues initialement gris isabelle, puis pourpre brunâtre à presque noirâtre en leur centre. Cette coloration affecte également certaines parties du stipe (surface écailleuse brunâtre et bulbe à surface chamois brunâtre) et des lames (blanchâtre à arête soulignée d'isabelle). La volve est circonscise avec une ou deux cernes et à marge supérieure brun pourpre.

N.B. : Afin de complexifier encore un peu le sujet, il est nécessaire de rajouter que les espèces *A. muscaria* et *A. pantherina* ont surtout été décrites en Europe initialement. C'est pourquoi la délimitation des taxons est si difficile dans le monde, car elles correspondent plutôt à des espèces typiquement européennes. D'autres taxons similaires ont donc émergé, similaires aux amanites tue-mouches et panthères, mais de provenances hors Europe, sous formes d'espèces car distinguables par des caractères morphologiques bien différents. Nous pouvons citer ça et là : pour *A. muscaria* : *A. augusta* (Amérique), *A. chrysoblema* (Amérique), *A. persicina* (Amérique), *A. frostiana* (Amérique du Nord), *A. rubrovolvata* (Asie) etc. – et pour *A. pantherina* : *A. pseudopantherina*, *A. parvipantherina* (Chine), *A. subparvipantherina* (Inde), *A. ameripantherina* (ouest de l'Amérique du Nord), *A. flavopantherina* (Chine), *A. griseopantherina* (Chine), etc. (1). La concentration en isoxazoles de ces espèces reste à définir et pourrait être indétectable pour certaines (cette concentration n'étant pas un critère taxonomique).

1.2 Répartition géographique

Les cartes de répartitions géographiques de l'Inventaire National du Patrimoine Naturel (INPN) (*A. muscaria* (23), *A. pantherina* (24)) et du Global Biodiversity Information Facility (GBIF) (*A. muscaria* (25), *A. pantherina* (26)) démontrent la répartition presque cosmopolite des espèces *A. muscaria* et *A. pantherina*. En règle générale ces espèces sont retrouvées en plus grand nombre au nord de l'équateur (voir Figure 9 et Figure 10).

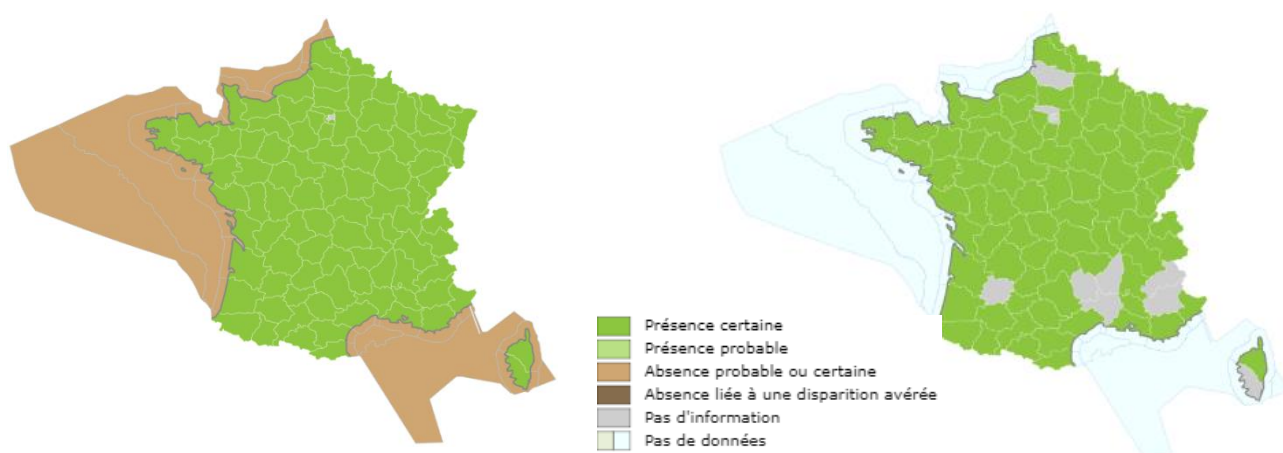


Figure 9 - Répartition géographique d'*A. muscaria* (carte de gauche) et d'*A. pantherina* (carte de droite) en France, selon l'INPN (respectivement (23) et (24))

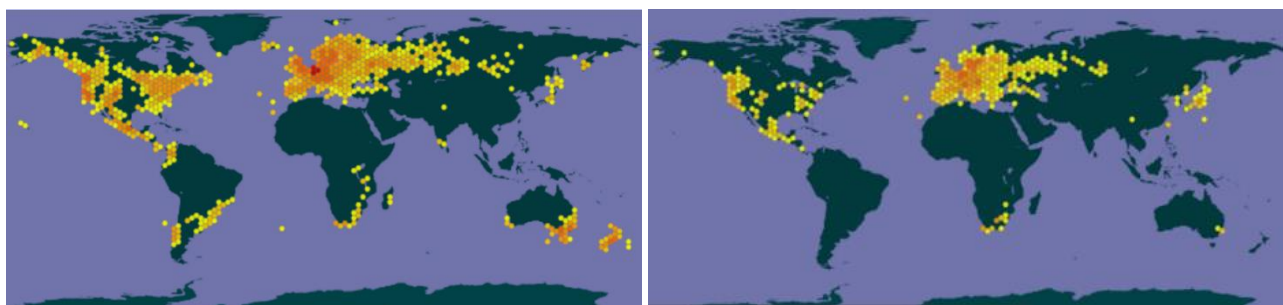


Figure 10 - Répartition géographique d'*A. muscaria* (carte de gauche) selon 172 365 occurrences mixtes et d'*A. pantherina* (carte de droite) selon 19 315 occurrences mixtes dans le monde, selon le GBIF (respectivement (25) et (26)).

Pour les variétés et formes d'*A. muscaria* (3) :

- La f. *flavivolvata* est retrouvée sur la côte ouest américaine et en Amérique du Sud, et en grande quantité en Europe. Elle est aussi, voire plus présente que le type.
- La f. *vaginata* est au moins présente en France et en République Tchèque.
- La var. *aureola*, est plutôt rare, mais distribuée largement dans toute l'Europe.
- La var. *guessowii* est localisée à l'est de l'Amérique du Nord et au Canada, où elle y est très présente (15,16). La var. *formosa* f. *europae* est retrouvée en France, en Italie, et ponctuellement en Europe.
- La var. *regalis* est peu présente dans le Sud de l'Europe (jamais signalée en France) et en Amérique (présente seulement en Alaska), plus présente dans les pays du nord et nord-est de l'Europe.
- La var. *fulgineoverrucosa* a été décrite à partir d'échantillons provenant d'Indre-et-Loire et d'autres régions de la France. Elle n'a pas été observée ailleurs. Elle est suspectée en Allemagne.
- La var. *alba* est assez présente en Amérique du Nord.

Pour les variétés et formes d'*A. pantherina* (3) :

- La f. *abietum* pousse partout en Europe, et sûrement en Afrique du Nord.
- La f. *albida* pousse dans toute l'Europe.
- La f. *subcandida* a été décrite seulement en Italie.
- La var. *isabellomarginata* n'as été déterminée pour l'instant qu'en France, dans l'Allier.

Une analyse phylogéographique a également suggéré qu'*A. muscaria* provenait sûrement de la région Sibérienne-Béringienne (11), quel que soit le clade. Nous retrouvons les 3 clades en Alaska. Ainsi le clade ancestral Sibérien-Béringien s'est expandu de chaque côté des continents en Amérique du Nord et en Eurasie. Ensuite de nombreuses diversifications intracontinentales ont eue lieu, donnant les nombreuses sous-espèces d'*A. muscaria*, donnant les minimum grands 3 clades connus et sûrement d'autres plus spécifiques, s'adaptant aux différents habitats colonisés (19). Les diversifications des différentes sous-espèces d'*A. muscaria* semblent plus récentes qu'*A. pantherina*, les variations génétiques étant plus grandes chez les spécimens de cette dernière (10). Il est pour l'instant impossible de savoir le premier des deux clades phylogénétiques chez *A. pantherina* sans une étude plus large.

1.3 Écologie

L'amanite tue-mouches pousse sur des sols plutôt acides (mais peut pousser sur des terrains calcaires), sous les conifères (épicéas), les bouleaux ou parfois d'autres feuillus. On la retrouve en groupe (mais rarement en touffe), en ligne ou en cercle (3). Elle peut pousser toute l'année mais est essentiellement retrouvée d'août à novembre (23). C'est un champignon ectomycorhizien qui nécessite certaines espèces d'arbres hôtes pour fructifier (in (11)). Bien qu'elle soit le plus souvent associée à divers bouleau (*Betula spp.*), le pin (*Pinus spp.*), l'épicéa (*Picea spp.*), le sapin (*Abies spp.*) et le mélèze (*Larix spp.*), elle est connue pour former de nouvelles associations avec de nouveaux genres dans les régions où ses hôtes primaires sont absents (11). De plus certaines variétés sont spécifiques d'une seule espèce (la var. *fuligineoverrucosa* semble réaliser cette association spécifiquement avec les salicacées (*Salicaceae spp.*), et la var. *inzengae*, taxon méridional français, spécifiquement avec les cistes (*Cistus spp.*) (3)).

L'amanite panthère est également ectomycorhizienne et pousse également sous les feuillus ou les résineux (surtout les résineux pour la f. *abietum*, qui pousse surtout en été) (3), à la fois sur des terrains acides ou calcaires, voire argilo-calcaires, sans préférence marquée. On la retrouve également essentiellement d'août à novembre (24). Elle est plus souvent isolée que l'amanite tue-mouches.

1.4 Composition biochimique

Aujourd'hui bien documentées quant à leur action psychotrope, l'amanite tue-mouches et l'amanite panthère sont composées de molécules biochimiques connues actives sur l'humain mais également de molécules non encore suffisamment documentées (4). Un large spectre de types moléculaires sont présents, dont deux dérivés isoxazoles, qui régissent, selon les données actuelles, la grande partie de la symptomatologie résultante d'une ingestion. La difficulté réside dans le fait que les deux effets de ces dérivés isoxazoles additionnés procurent des effets similaires mais non identiques à l'effet de l'administration du totum du champignon.

1.4.1 Dérivés isoxazoles

Les dérivés isoxazoles sont des alcaloïdes qui dérivent de molécules possédant un noyau isoxazole⁸. Ceux-ci comprennent chez les Amanitaceae, l'**acide iboténique**, le **muscimol** et la **muscazone** (4). Pour comparaison, leurs analogues biologiques sont également représentés (glutamate pour l'acide iboténique, et acide γ -aminobutyrique (GABA) pour le muscimol) (voir Figure 11). L'hypothèse actuelle est que substances seraient synthétisées par les espèces comme répulsifs d'insectes et comme larvicides (27).

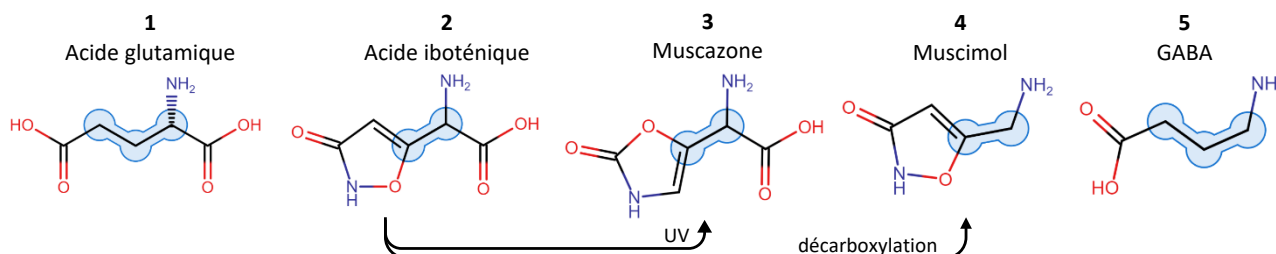


Figure 11 - Structures chimiques de l'acide iboténique, de la muscazone et muscimol. Pour comparaison, leurs analogues biologiques dans les extrémités de droite et gauche : acide glutamique pour l'acide iboténique et GABA pour le muscimol. En bleu sont représentées les liaisons rotatoires, permettant différentes conformations et donc différentes cibles. L'acide iboténique peut être dégradé en muscazone par les UV et décarboxylé en muscimol par des enzymes ou des réactions chimiques.

Différentes analyses ont présenté une concentration relativement importante de l'acide iboténique et du muscimol :

- 215g (environ 0,03 %) d'acide iboténique sur une récolte de 700kg de sporocarpes frais (estimée à 0,05 % par les auteurs dues aux pertes) (28). L'analyse par chromatographie sur couche mince (CCM) répétées a été réalisée sur ces échantillons collectés en Suisse (1964). Les auteurs pensent que la muscazone pourrait être obtenue avec un rendement similaire mais sa teneur est variable et fonction de paramètres externes.
- Entre 258 et 471 ppm (0,0258 – 0,0471 %) d'acide iboténique dans un sporocarpe entier frais d'*A. muscaria* et environ 186,2 ppm dans un échantillon cryodessiqué. Entre 18 et 27 ppm de muscimol dans un sporocarpe entier frais d'*A. muscaria* et environ 10,7 ppm dans un échantillon cryodessiqué. L'analyse par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) avec détection UV (CLHP-UV) a été réalisée sur deux échantillons collectés au Japon (1989) (29). L'extraction a été réalisée avec 100% de méthanol (MeOH) pour l'échantillon de sporocarpe frais et 75% MeOH – 25% H₂O pour l'échantillon cryodessiqué. Le MeOH est utilisé afin de désactiver les décarboxylases réduisant l'acide iboténique en muscimol.
- Entre 176 et 714 ppm (en moyenne 343 ppm) d'acide iboténique sur 62 échantillons de sporocarpes entiers frais d'*A. muscaria*. Entre 12 et 43 ppm (en moyenne 22 ppm) de muscimol (30)⁹ (voir Figure 12 et Figure 13 (30)). Cette analyse par CLHP est la plus complète et a étudié les concentrations en isoxazoles (selon l'ensemble des stades de développement, selon la partie, selon plusieurs lieux de récoltes, et selon si le spécimen était solitaire ou en groupe) d'échantillons frais collectés au Japon (1990, mêmes auteurs que l'étude précédente).
- Entre 47 et 61 ppm d'acide iboténique dans les spores d'*A. muscaria* et entre 78 et 260 ppm dans les piléi frais (31). La séparation par CLHP en phase inverse et la détection par

⁸ Noyau pentamérique C-C-C-N-O à 2 doubles liaisons

⁹ Cette étude existe seulement en langue originale (japonais). La traduction a donc été réalisée par un logiciel et il peut comporter des erreurs, surtout dans les textes de matériels et méthodes et des interprétations, car les graphiques et tableaux, eux, sont rédigés en anglais.

spectrométrie de masse (SM) ont été réalisées sur 3 échantillons frais recueillis en Norvège (2004).

- Entre 10 et 2845 ppm d'acide iboténique dans le piléus d'*A. muscaria* et entre 188 et 269 ppm dans le piléus d'*A. pantherina*. Entre 46 et 1052 ppm de muscimol sur 5 échantillons de piléi d'*A. muscaria*, et 1554 et 1880 ppm sur 2 piléi d'*A. pantherina* (32). L'analyse par chromatographie en phase gazeuse (CPG) / spectrométrie de masse (SM) a été réalisée sur des échantillons séchés vendus au Japon (internet ou drug stores – 2006). La cuticule contenait entre 3,9 et 25,2x moins d'acide iboténique et 2,6 à 15,9x moins de muscimol que la chair du piléus pour *A. muscaria*. Elle contenait 0,8 et 1,9x moins d'acide iboténique et 1,3 et 2,7x moins de muscimol pour *A. pantherina*. Ici, nous avons bien confirmation de ce qui est rapporté dans (33), *A. pantherina* contient surtout du muscimol et *A. muscaria* de l'acide iboténique. L'étude montre également que la cuticule présente une concentration plus faible en isoxazoles que la chair.
- Entre 182 et 1839 ppm d'acide iboténique dans le piléus d'*A. muscaria*, et entre 627 et 1998 dans le pied. Entre 46 et 1203 ppm de muscimol dans le piléus d'*A. muscaria*, et entre 82 et 292 dans le pied (34). La séparation par chromatographie liquide en tandem avec spectrométrie de masse et l'analyse par CLHP-UV ont été réalisées sur des échantillons séchés récoltés puis séchés au Japon et des échantillons séchés vendus au Japon (internet – 2007).
- Entre 292 et 6565 ppm d'acide iboténique sur 38 échantillons d'*A. muscaria* et 3367 ppm sur 1 échantillon d'*A. pantherina*. Entre 73 et 3561 ppm de muscimol sur 38 échantillons d'*A. muscaria* et 1228 ppm sur 1 échantillon d'*A. pantherina* (35). 2 échantillons d'*A. citrina* ont également été analysés (étonnamment) avec 259 ppm de muscimol pour le premier (acide iboténique non détecté) et 1339 ppm de muscimol et 3575ppm d'acide iboténique pour le second. L'analyse par électrophorèse capillaire-UV a été réalisée sur des échantillons recueillis puis séchés en Pologne. Plus d'échantillons d'*A. pantherina* auraient permis de voir la différence de concentration entre les deux espèces, celle d'*A. pantherina* étant habituellement supérieure à *A. muscaria* (4). Ainsi, si les concentrations d'*A. pantherina* n'étaient pas supérieures, une des hypothèses pourrait être liée au séchage, et donc peut-être que dans ce cas la décarboxylation est supérieure chez *A. pantherina*. De même en rapport avec les résultats, *Amanita citrina* n'est pas connue pour être un champignon à isoxazoles (36), mais à bufoténine. Les auteurs ne notent pas cette particularité. Ceci peut donc nous poser la question d'une contamination ou un biais technique dans l'analyse.

En règle générale, l'identification qualitative de l'acide iboténique dans les extraits aqueux ou EtOH-H₂O (éthanol-eau) restent contaminés par d'autres acides aminés (27). Une purification préalable par chromatographie échangeuse d'ions (CEI) s'est avérée être une méthode efficace de purification de l'acide iboténique (37). L'utilisation simultanée de CE de cations et d'anions permettrait d'éliminer les interférences d'autres acides aminés (29,37).

Pour la quantification, la méthode par CL-SM permet une analyse directe sans dérivation (31) contrairement aux autres méthodes (excepté l'électrophorèse capillaire). La méthode actuellement la plus simple, la plus rapide et la moins chère pour la quantification spécifique ces deux molécules reste l'électrophorèse capillaire précédemment citée.

La répétabilité a parfois été étudiée, par le biais des différences intra-jours et inter-jours, montrant des variations de résultats de l'ordre de 5 à 10 % entre expériences.

Toutes ces études émettent l'hypothèse que les disparités de concentrations dans les sporocarpes sont dues à l'hétérogénéité des génotypes, des variables environnementales (type de l'écosystème, conditions climatiques, humidité, pH du sol, etc), de l'âge des individus et leur stade de développement. Pourtant, l'étude de 1990 (30) démontre qu'il n'y a pas de différence de teneur

selon les lieux de récolte, selon la taille des fruits, et conclue également que les différences sont dues à des variables environnementales. La concentration en isoxazoles dans le piléus est croissante jusqu'à la fin du stade juvénile (lorsque le piléus est entouré de voile et ne forme qu'une sphère lisse) puis décroissante avec l'âge (voir Figure 12 et Figure 13). Elle est décroissante dès le début dans le stipe. Elle est maximale au stade 3 mais relativement stable dans le sporocarpe entier, ce qui sous-tend que la production est continue malgré l'âge (son poids est multiplié par 4 environ du stade juvénile au stade mature). Des échantillons solitaires ou en groupes ont également été comparés : les échantillons solitaires tendent à avoir de plus grandes concentrations d'isoxazoles à tous les stades que ceux poussant en groupes.

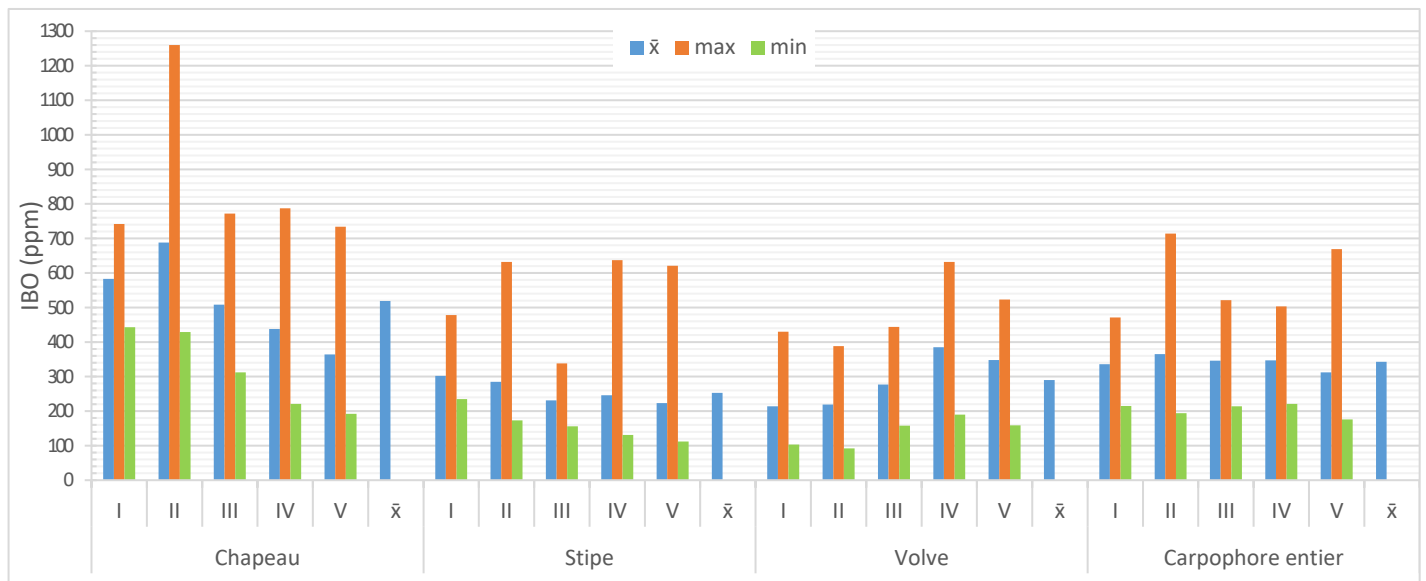


Figure 12 - Teneur en acide iboténique (IBO) à différent stade de développements et selon différentes parties. Stades : I = état juvénile / II = piléus formé totalement sphérique / III = différenciation du piléus avec voile visible / IV = piléus sphérique mais voile déchiré / V = piléus plat. $\bar{x}$ = moyenne. Nombre d'échantillons récoltés (total 62) : 6 au stade I, 16 au stade II, 16 au stade III, 11 au stade IV, 11 au stade V (30)

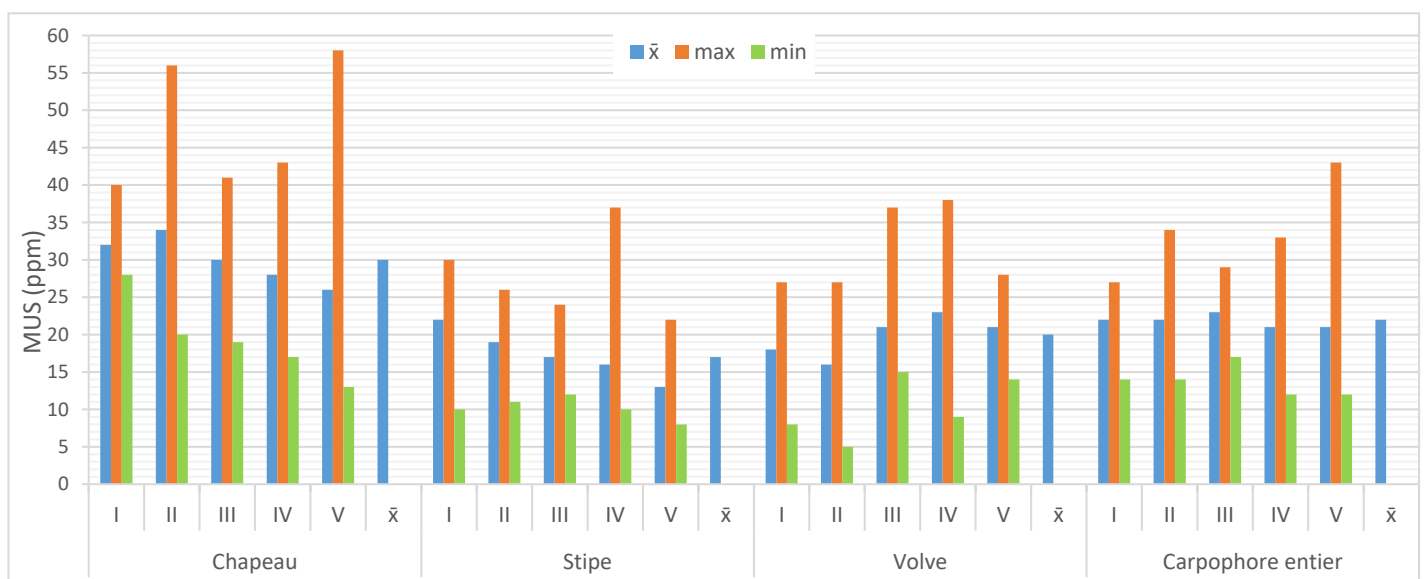


Figure 13 - Teneur en muscimol (MUS) à différent stade de développements et selon différentes parties. Stades : I = état juvénile / II = piléus formé totalement sphérique / III = différenciation du piléus avec voile visible / IV = piléus sphérique mais voile déchiré, début d'étalement du piléus / V = piléus plat. $\bar{x}$ = moyenne. Nombre d'échantillons récoltés (total 62) : 6 au stade I, 16 au stade II, 16 au stade III, 11 au stade IV, 11 au stade V (30)

Il est important également de noter deux études essentielles à la suite de ce texte. La première étude (38)¹⁰ a évalué les différentes conditions de séchage, de stockage et de préparations afin de déterminer les changements de concentrations en isoxazoles. Voici les conclusions :

- Lors d'un séchage à four à convection à 40°C (18,5h) / 50°C (10,5h) / 60°C (9,5h) / 80°C (5,5h) / 100°C (4h) / 120°C (4h), l'étude montre que le séchage induit bien une diminution croissante d'acide iboténique jusqu'à 120°C (65 % de la concentration initiale à 40°C et 0,5% à 120°C) et une augmentation de muscimol (6x la concentration initiale dès 40°C, diminution forte à partir de 100°C – les concentrations maximales sont obtenues à 60 et 80°C). La comparaison avec la matière fraîche montre que dans tous les cas les taux d'acide iboténique et de muscimol décroissent en fonction de la température, avec une décroissance accélérée à partir de 80°C pour le muscimol.
- De la même façon, un séchage par temps ensoleillé pendant 3 jours conserve mieux les dérivés isoxazoles qu'un séchage par temps mitigé pendant 11 jours. Ce séchage en plein soleil est d'ailleurs celui qui produit le plus de muscimol : en moyenne 1200% de la concentration initiale, jusqu'à 2450% pour l'échantillon qui contenait le plus d'acide iboténique, et en moyenne 47% de la concentration pour l'acide iboténique. En comparaison, un autre séchage a été testé, à côté d'un radiateur à huile pendant 2 jours : la concentration d'acide iboténique était de 13 % de la concentration initiale et celle du muscimol de 388 % de celle initiale par rapport à l'état frais.
- Il n'y a également qu'une faible perte en isoxazoles jusqu'à 90 jours après séchage dans un échantillon séché (lyophilisat pulvérisé stocké à l'obscurité). Inversement, une conservation dans l'eau salée n'empêche pas la dégradation des molécules.
- Lors d'une extraction par décoction dans une eau à 100°C, le pH influence également les deux composés. Plus la solution est acide (testé jusqu'à pH = 4), plus la concentration finale en acide iboténique sera faible et celle en muscimol sera forte. Il est supposable que la réaction de décarboxylation est favorisée lors de pH bas.
- L'eau reste le meilleur solvant d'extraction. La méthode de détoxification par cuisson (voir chapitre 2.6.5 Consommation détoxifiée) dans l'eau semble la meilleure.
- Le salage pour la conservation des champignons n'influe pas l'extraction des toxines par l'eau.

Attention cependant, dans cette étude, l'ensemble des concentrations sur les échantillons secs sont extrapolés sur leur poids frais. C'est pourquoi les données ne sont pas analysables comme concentrations en poids sec, car les différences entre poids sec et poids frais ne sont pas présentées. Ainsi, pour prendre exemple de la plus grande concentration de muscimol, dans le tableau de l'étude il est affiché 172 ppm. Cependant, étant extrapolée sur poids frais, les concentrations vraies de l'échantillon sont inconnues. En estimant une perte de poids de 90 à 95 % au séchage, la valeur de la concentration vraie peut être comprise entre 1548 et 1634 ppm, sans que cela ne soit détaillé. Ainsi il est inutile de présenter les données mais seulement leur variation par rapport aux concentrations initiales.

La deuxième étude (39) (voir également au chapitre 2.5.5 Usage comme Tue-mouches) a évalué les différentes méthodes de préparation traditionnelles de l'amanite tue-mouches pour attraper les mouches. Ainsi, différents moyens traditionnels ont été testés, avec le trempage avec ou sans chauffage de piléi de champignon frais dans de l'eau ou du lait ou les deux. Les conclusions de l'analyse par CHLP sont les suivants :

¹⁰ Cette étude existe seulement en langue originale (japonais). La traduction a donc été réalisée par un logiciel et il peut comporter des erreurs, surtout dans les textes de matériels et méthodes et des interprétations, car les graphiques et tableaux, eux, sont rédigés en anglais.

- L'extraction est dépendante du temps. Le chauffage du solvant permet d'augmenter la rapidité d'extraction. En 30 min, jusqu'à 10 % d'acide iboténique et 0,05 % de muscimol sont libérés à froid, contre jusqu'à 60 % d'acide iboténique et 3% de muscimol lors de chauffage. C'est à 24h que les rendements sont maximaux. La cinétique d'extraction de l'acide iboténique est plus grande que le muscimol lors de chauffage. L'étude émet l'hypothèse que cela serait dû à l'inactivation des enzymes décarboxylases lors d'un chauffage.
- Le lait n'est pas un meilleur solvant d'extraction que l'eau. Les auteurs émettent donc l'hypothèse que celui-ci pourrait surtout être utilisé comme attraction supplémentaire des mouches, plutôt que pour améliorer les capacités insecticides de l'extrait.
- L'extraction par chaleur influence négativement faiblement l'extraction des dérivés isoxazoles, même si elle est plus rapide. Bouillir l'eau ou le lait réduit à 4% environ les rendements totaux (24h) de muscimol, contre 8,5 % à 10 % dans tous les autres types de préparations.
- Au maximum, toute extraction confondue, le rendement d'extraction est de maximum 85 % après 24h.

À travers l'analyse graphique, sans pouvoir conclure, nous pouvons émettre l'hypothèse que l'extraction favorisant un plus grand rapport muscimol/acide iboténique est un trempage des champignons frais dans de l'eau pendant 2h ou moins. Dès lors, les taux de rendement d'acide iboténique et de muscimol sont de l'ordre de 1 % chacun. Attention cependant, dans cette étude, les rendements sont calculés sur un total calculé à partir d'échantillons de matière sèche.

Au final, à travers toutes ces études, il est notable que les concentrations en acide iboténique et muscimol sont extrêmement variables, c'est pourquoi la plus grande prudence doit être réalisée avec ces espèces.

Quant à la muscazone, celle-ci est considérée actuellement comme un résidu dû aux techniques pratiquées pour la quantification (voir chapitre 1.4.1.3 Muscazone). Son identification ne se fait plus (non relevée sur les études citées précédemment).

1.4.1.1 Acide iboténique

L'acide iboténique (anciennement nommé panthérine, agarine, pré-muscimol), ou acide α -amino-3-hydroxy-5-isoxazoloacétique, forme, lorsque purifié, des cristaux incolores. Sa formule brute est $C_5H_6N_2O_4$, son poids moléculaire de 158,11 g/mol, et sa température de fusion à 150-152°C (thermolyse à cette température). Il est polaire et très soluble dans l'eau et dans le méthanol (MeOH). Son pic d'absorbance est à 211 nm (25% MeOH) (29). Ses valeurs de pKa sont de 3, 5,04 et 8,16 (35,40).

Sa décarboxylation en muscimol est aisée et une simple déshydratation chimique ou un chauffage peut causer la perte du groupement COOH (sous forme de CO₂ gazeux). Il est stable en solution à température ambiante, avec un taux de décarboxylation en muscimol de seulement 0,2 % en 2 semaines (dans le D₂O, eau lourde (41)). Sa structure a été élucidée en 1964, après extraction à partir d'*A. strobiliformis* (anciennement *A. ibotengutake*) (4,28). De nombreuses voies de synthèses chimiques ont déjà été développées.

Il est actuellement supposé qu'une réaction de décarboxylation se produit dans le tractus gastro-intestinal, induisant sa métabolisation en muscimol (4). Cependant, des quantités supérieures d'acide iboténique sont retrouvées dans les urines sous forme inchangée face à celles du muscimol (37), et ce dès la première heure après administration.

Sa voie de biosynthèse (et du muscimol) a été élucidée complètement en 2020 (42). Le glutamate est hydroxylé puis dérivé en acide tricholomique (au total 4 enzymes sont nécessaires), puis ce

dernier est désaturé en acide iboténique par un CYP450 (nommé IboC). Sa décarboxylation en muscimol se produit par le biais d'une tryptophane décarboxylase (nommée IboD). Cette étude montre qu'il existe bien une décarboxylation *in vivo* et que la détection de muscimol est normale dans une analyse quantitative. Cette voie est commune à au moins trois espèces : *A. muscaria*, *A. pantherina* et *A. crenulata* (cette dernière a une production moindre d'acide iboténique).

L'acide iboténique passerait probablement la barrière hémato-encéphalique (BHE) par passage actif, exerçant ainsi son action sur le système nerveux central (SNC) (in (4)). Une fois la BHE passée, il est rapidement métabolisé, notamment décarboxylé par l'**acide glutamique décarboxylase** (GAD – faisant de lui un inhibiteur compétitif faible de cette enzyme), où sa décarboxylation mène à la formation de muscimol. Cette décarboxylation est beaucoup plus marquée dans les synaptosomes et les mitochondries. Cependant les taux d'acide iboténique diminuent 5 fois plus vite que les taux de muscimol n'augmentent, ces deux molécules pouvant subir également une transamination (surtout dans le foie) (43). Sa décarboxylation spontanée est très réduite et d'autres voies métaboliques subsistent, mais le muscimol est le principal métabolite retrouvé.

Chimiquement, une décarboxylation peut être obtenue par un processus de chauffage à pH acide. Par exemple, à 100°C et pH 2,7, 5 µmol/mL d'acide iboténique sont presque entièrement convertis en 5 µmol/mL de muscimol en 130 min (43).

Sa dose minimale active sur le SNC est considérée comme 30 mg (27), en prenant en compte sa capacité de pro-drogue. La dose létale pour 50 % de la population (LD₅₀) a été estimée à 42 mg/kg (en intraveineuse (i.v.)) et 129 mg/kg (administration orale) chez le rat (44).

Les symptômes typiques d'une intoxication par l'acide iboténique sont liées à l'excitation du SNC (voir chapitre 1.4.1.1.1 Pharmacodynamie) et sont fréquemment des spasmes, des convulsions, des tremblements, des paresthésies et des hallucinations (35) (voir chapitre 1.5 Syndrome panthérinien).

1.4.1.1.1 Pharmacodynamie

L'acide iboténique est un analogue du glutamate. Il agit comme agoniste non-sélectif des récepteurs ionotropiques NMDA (N-méthyl-D-aspartate – **R-NMDA**) et des AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionate – **R-AMPA**). Il est également agoniste des récepteurs métabotropiques (**R-mGlu**) de type I (les mGlu₁ et mGlu₅) et de type II (le mGlu₂) (45). Son noyau isoxazole lui donne une action plus sélective que le glutamate (46) par la restriction conformationnelle qu'il lui procure (moins de rotations possibles). Il a également de faibles propriétés inhibitrices de la GAD en la saturant (43).

Le glutamate est l'acide aminé neurotransmetteur excitateur principal du SNC (47) et présent dans environ 70 % des synapses excitatrices (48). L'action du glutamate est liée à sa fixation et l'activation de différents récepteurs, nommés récepteurs au glutamate. Ces récepteurs sont des médiateurs de la transmission synaptique excitatrice rapide dans le système nerveux central et sont localisés sur les cellules neuronales et non neuronales. Ils peuvent être de deux types, ionotropiques et métabotropiques.

Les récepteurs-canaux ionotropiques (parfois nommés **R-iGlu**) sont divisés en trois sous-groupes : les R-NMDA, les R-AMPA, les récepteurs au kaïnate (**R-KA**). Ils sont prénommés d'après leurs agonistes sélectifs : NMDA, AMPA et acide kaïnique, respectivement. Ce sont tous des canaux cationiques non sélectifs, permettant le passage du Na⁺ et du K⁺, et dans certains cas de petites quantités de Ca²⁺. Leur réponse postsynaptique est toujours inhibitrice (dû à leur potentiel

d'inversion¹¹ proche de 0 mV). Ils sont formés de plusieurs sous-unités protéiques qui peuvent se combiner de nombreuses façons pour produire un grand nombre d'isoformes de récepteurs (49).

Les R-NMDA forment également des canaux cationiques multimériques et non sélectifs, et possèdent des particularités quant aux autres récepteurs ionotropiques glutamatergiques. Notamment, ils permettent l'entrée d'ions Ca^{2+} en plus de Na^+ et K^+ . Le Ca^{2+} entrant dans le neurone postsynaptique peut agir comme second messager pour activer les cascades de signalisation intracellulaires secondaires (modulation de l'activité enzymatique et des facteurs de transcription impliqués dans la régulation génétique). Les R-NMDA possèdent d'autres propriétés uniques, telles que la nécessité d'avoir la présence de l'agoniste plus d'un co-agoniste (glycine, sérine ou alanine (50)), pour ouvrir le canal, ou par exemple, lorsque la cellule est hyperpolarisée (mais pas lorsque la cellule est dépolarisée), du Mg^{2+} rentre dans le canal, bloquant ainsi son activation (le Zn^{2+} agirait similairement). Par conséquent, les récepteurs NMDA ne permettent le passage des cations que lorsque le blocage du Mg^{2+} est levé par la dépolarisation de la cellule postsynaptique, soit par un grand nombre d'entrées excitatrices, soit par le déclenchement répétitif de la cellule présynaptique. Ces propriétés sont largement considérées comme la base de certaines formes de stockage de l'information au niveau des synapses. L'hétérogénéité de l'assemblage des sous-unités joue un rôle essentiel dans des processus tels que l'apprentissage, la mémoire, le développement du cerveau, ainsi que la plasticité cérébrale. Ainsi, l'activation des R-NMDA permet la production d'un mécanisme nommé potentialisation à long-terme (PLT), qui est le renforcement de la synapse grâce à son utilisation répétée (48). Son mécanisme inverse est la dépression à long-terme (DLT). Il joue un rôle dans la plasticité synaptique et donc également dans les maladies neurodégénératives.

Ainsi, de par leur rôle crucial, une fine régulation des R-NMDA est nécessaire. Une suractivation entraînant un influx de Ca^{2+} trop importante, tendant ainsi vers la mort cellulaire. Des antagonistes des R-NMDA ont ainsi été créés et utilisés en thérapeutique pour limiter la mort cellulaire due à une surcharge d'activation glutamatergique (51).

Les R-AMPA et les R-KA sont peu perméables aux cations divalents et entraînent un potentiel postsynaptique précoce et rapide (de l'ordre de la ms), contrairement aux R-NMDA qui est plus lente et diffuse (maximum atteint dans les 30 ms). Ils sont donc essentiels à la transmission synaptique de base et pour une communication rapide.

Les R-KA peuvent jouer un rôle important dans les liaisons post mais aussi pré-synaptiques. Ils peuvent, comme les R-NMDA, émettre un influx plus lent d'ions (décalage de plus de 100ms – catégorie nommée récepteurs lents), notamment dans les prémices de la synthèse de nouvelles synapses (50). Ils ont également une action métabotrope en activant la cascade de signalisation de la phosphokinase-C (PKC). Ils sont également moins abondants et souvent spécifiques de régions ou types cellulaires.

Dans pratiquement toutes les synapses centrales, les récepteurs NMDA se colocalisent avec les récepteurs AMPA pour former une unité synaptique fonctionnelle, de sorte qu'ils soient la plupart du temps coactivés par le glutamate présynaptique.

Les R-mGlu sont divisés en trois sous-types, ou groupes, qui sont tous dimériques (homo- ou hétéro-dimères). Ces récepteurs, qui modulent indirectement les canaux ioniques postsynaptiques, sont des récepteurs couplés aux protéines G et sont plus sensibles aux agents pharmacologiques. L'activation d'un grand nombre de ces récepteurs entraîne l'inhibition des canaux Ca_2^+ et Na^+ postsynaptiques. Contrairement aux récepteurs ionotropiques excitateurs du glutamate, les R-mGlu provoquent des réponses postsynaptiques plus lentes qui peuvent soit augmenter, soit diminuer

¹¹ Valeur pour laquelle le flux ionique est nul. Ici, seule l'augmentation de la tension électrique produit un courant.

l'excitabilité des cellules postsynaptiques. Les rôles physiologiques des R-mGlu sont donc très variés (49).

- Le groupe I (comprenant mGlu1 et mGlu5) consiste en des récepteurs menant à l'hydrolyse du phosphatidylinositol (PI) (45).
- Le groupe II (comprenant mGlu2 et mGlu3) est couplé à l'inhibition de la formation d'AMPC. Ils peuvent diminuer la neurotransmission excitatrice, et influent sur les PLT et DLT.
- Le groupe III (comprenant mGlu4, mGlu6, mGlu7 et mGlu8) est couplé à la diminution de l'activité de l'adénylate cyclase (AC). Ces derniers peuvent directement moduler la libération de glutamate (rôle protecteur contre l'excitotoxicité des R-iGlu (in (45)) ou d'autres neurotransmetteurs. Ces trois groupes produisent donc des cascades signalétiques intracellulaires.

L'activité toxique de l'acide iboténique (excitotoxicité) sur les neurones corticaux ne seraient pas liée à son activité agoniste des R-mGlu de type I mais seulement agoniste du R-NMDA (52), car cette excitotoxicité est augmentée en présence de glycine et bloquée par un antagoniste des R-NMDA, mais l'hydrolyse du PI induite par la liaison aux R-mGlu n'est pas affectée par ces molécules. L'acide iboténique serait environ 5x moins puissant que l'acide kaïnique dans la dégénération de neurones originaires de l'hippocampe (in (4)).

L'acide iboténique sert aujourd'hui de neurotoxique en recherche afin de générer des modèles de lésions similaires à celles retrouvées dans la maladie d'Alzheimer (MA) ou d'autres maladies neurodégénératives¹². Au maximum, l'acide iboténique détruit environ la moitié des neurones cholinergiques (avec 50 nmol – soit 7,90 µg avec sa masse moléculaire de 158,11 g/mol) du nucleus basalis magnocellularis (NBM) chez le rat, aire hétérogène principale productrice de neurones cholinergiques allant vers le cortex. Ainsi, dans une étude chez le rat, une injection de 0,4 µg directement dans le nucleus basalis, aire qui connecte plusieurs fonctions du cerveaux, double la latence d'échappement dans le test du labyrinthe d'eau de Morris (MWM – (54)). Ce test consiste à faire baigner le rat dans une piscine de taille donnée sans échappatoire avec une plateforme au centre. Après 3 essais, la capacité mémorielle du rat est testée grâce à la latence qu'il met à remonter sur la plateforme entre le dernier essai et le premier essai. Le test a été réalisé 11 jours après l'injection d'acide iboténique. Dans une autre étude chez le rat, une injection de 1,5 µg dans le cortex entorhinal, aire importante de la mémoire spaciale faisant partie de la formation hippocampique, diminue l'alternation spontanée dans le test du labyrinthe en Y (55). Ce test consiste en un labyrinthe à 3 branches, et l'alternation spontanée est calculée en fonction du nombre de fois où le rat passe par les 3 branches successivement sans passer par une branche directement visitée précédemment, sur le nombre total de branches visitées. Ces deux études testent l'administration d'extraits de plantes (*Gossipyum herbaceam* pour la première, et *Scutellaria baicalensis* pour la seconde) sur deux zones particulièrement touchées par la neurodégénération dans la maladie d'Alzheimer afin de vérifier leur effet neuroprotecteur sur le modèle excitotoxique. Enfin, une étude sur le resvératrol montre ses capacités protectrices de lésions induites par l'acide iboténique (48). Une injection de 5 µg de ce dernier dans l'hippocampe, également touché dans la maladie d'Alzheimer, induit une neurodégénération (désorganisation architecturale, diminution et mort cellulaire), une dysfonction cholinergique, une diminution de l'expression d'ARNm des R-NMDA et des récepteurs cholinergiques ionotropiques ($\alpha 7$), tout en augmentant la synthèse d'ARNm des récepteurs cholinergiques métabotropiques (m1). Il augmente également l'activité de l'acétylcholinestérase, et le stress oxydatif cellulaire (augmentation de l'oxyde nitrique synthèse, produisant du NO lors de stress cellulaires). Le test du labyrinthe, cette fois-ci à 8 branches, a montré

¹² Pour comprendre les modèles de lésions induits par des administrations non-invasives, voir (53).

une augmentation de la période de latence et une diminution du nombre de réponses. D'autres tests ont également montré que les rats restent moins immobiles quand ils sont libres, alors qu'ils font moins de pas. Ces tests démontrent souvent le caractère anxieux d'un individu face aux autres.

L'acide iboténique est également utilisé comme modèle de lésion similaires à la maladie de Parkinson (MP), où la diminution des neurones dopaminergiques (DA) prédomine. Des lésions induites dans la partie médiale du striatum (56) par une injection bilatérale de 10 µg / côté a augmenté le temps d'échappement au test MWM et l'initiation à l'échappement. Une lésion similaire de la partie latérale n'a pas induit de latence supplémentaire. Ces résultats suggèrent que la lésion médiane du striatum provoque des déficits non pas dans l'exécution motrice mais dans la préparation du mouvement. Le muscimol a également été testé, et s'est avéré diminuer la latence du démarrage de l'échappement induite par l'acide iboténique lors d'une administration systémique (0,5 mg/kg). Une injection intranigrale bilatérale du muscimol (2 mg/côté) n'a pas montré d'amélioration. Le muscimol n'a pas amélioré le temps d'échappement induit par l'acide iboténique.

Enfin, l'acide iboténique détient des propriétés toxiques insecticides en raison de son activité glutamatergique. En effet, les invertébrés possèdent d'unique canaux chlores glutamatergiques (inhibiteurs). C'est le cas de la drosophile (*Drosophila melanogaster*) ou du sous-ordre des cafards (récepteurs inhibiteurs glutamatergiques dans les motoneurones). L'acide iboténique active les récepteurs inhibiteurs du corpus allatum des cafards juvéniles, diminuant la synthèse de l'hormone juvénile (effet contraire entre récepteurs glutamatergiques excitateurs et inhibiteurs), hormone essentielle à la bonne croissance de ces insectes. Les mouches du genre *Drosophila* qui se nourrissent habituellement des sporocarpes d'*A. muscaria* semblent résistantes à l'acide iboténique et au muscimol. Ces deux molécules semblent (le muscimol à moindre échelle) être toxiques pour les larves des espèces carpophages (*D. melanogaster* et *D. immigrans*) (in (27)).

1.4.1.2 Muscimol

Le muscimol (ou 5-(aminométhyl)-3-hydroxyisoxazole), forme, lorsque purifié, des cristaux incolores. Sa formule brute est C₅H₆N₂O₂, son poids moléculaire de 114,10 g/mol, et sa température de fusion à 175°C (thermolyse à cette température). Il est polaire et très soluble dans l'eau et dans le MeOH, peu dans l'EtOH (44). Sa structure a été élucidée en 1965 (57). Son pic d'absorbance est à 207 nm (25% MeOH) (29). De nombreuses voies de synthèses chimiques ont déjà été développées (in (4)). Ses valeurs de pKa sont de 4,8 et 8,4 (46).

Il passerait également probablement la BHE par passage actif, exerçant ainsi son action sur le SNC (4). Une autre hypothèse relativement ancienne était que son action sur le SNC serait réalisée par un de ses métabolites ou par couplage d'une autre molécule (58), son passage de la BHE étant minime (relevée à 0,02 % chez le rat 30 min après une injection i.v. de 8 µmol/kg (soit 912 µg/kg) (59), temps où l'effet était maximal). Soit ce pourcentage minime est suffisant pour exercer ses effets, soit il pourrait être métabolisé (*in situ* par exemple) en d'autres métabolites actifs. Il est important de rappeler que la plupart du muscimol est excrété sous forme inchangée dans les urines (37). Il est donc très peu métabolisé systémiquement. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que la petite partie passant la BHE est rapidement métabolisée *in situ* (transamination majoritaire selon (59)).

Une fois la BHE passée, il ne se concentre pas homogénéiquement dans toutes les régions du cerveau, mais possède un tropisme pour (concentration décroissante) la glande pituitaire, la rétine, les colliculi, la substantia nigra puis l'hypothalamus et la glande pinéale (59) et d'autres régions spécifiques.

Sa dose minimale active sur le SNC est estimée à 6 mg (27), et une dose psychoactive entre 8 et 15 mg (44). La dose létale pour 50 % de la population (LD₅₀) a été estimée à 2,5 mg/kg (en intrapéritonéal (i.p)), 5,62 mg/kg (i.v.) et 22 mg/kg (prise orale) chez la souris (Theobald in (60)). Chez le rat, elle a été estimée à 4,5 mg/kg (i.v.) et 45 mg/kg (prise orale). Chez le lapin, la dose minimale toxique a été estimée à 10 mg/kg (i.v.) et chez l'humain à 109 µg/kg (extrapolation calculée).

Son action serait plus large que l'acide iboténique. Les symptômes typiques d'une intoxication par le muscimol sont liées à l'inhibition du SNC (voir chapitre 1.4.1.2.1 Pharmacodynamie) et sont fréquemment de la fatigue, de la somnolence, des pertes de repères et de l'équilibre, des troubles de la mémoire, et des hallucinations (ou des hypersensibilités perceptives) (35) (voir chapitre 1.5 Syndrome panthérinien).

1.4.1.2.1 Pharmacodynamie

Le muscimol est un analogue du GABA. Il agit comme agoniste puissant des récepteurs ionotropiques GABA-A (**R-GABA_A**). Il agit préférentiellement sur certains types de récepteurs et, comme l'acide iboténique avec le glutamate, son noyau isoxazole lui donne une action plus sélective que le GABA (46) par la restriction conformationnelle qu'il lui procure (moins de rotations possibles que le GABA).

Le GABA est le principal acide aminé neurotransmetteur inhibiteur des neurones du SNC chez les mammifères et en concentration plus particulièrement importante chez l'humain (47), où il permet 20 % à 44 % des neurotransmissions inhibitrices des neurones corticaux. Il permet une hyperpolarisation post-synaptique. Il est également rarement exciteur dans certains types de cellules et majoritairement exciteur dans les premiers stades du développement du système nerveux (61). Son rôle est multiple dans les différents systèmes (endocrinien, musculaire, nerveux, circulatoire, inflammatoire, immunitaire (62)). Il est endogène et, lorsque administré par voie exogène, ne passe que très peu la BHE (63).

L'action du GABA est liée à sa fixation et l'activation de différents récepteurs, nommés récepteurs au GABA. Ces récepteurs sont des médiateurs de la transmission synaptique inhibitrice dans le système nerveux central et sont localisés sur les cellules neuronales et non neuronales (cellules gliales par exemple). Ils peuvent être de deux types, ionotropiques et métabotropiques. Les récepteurs ionotropiques sont nommés récepteurs GABA-A (**R-GABA_A**), et les métabotropiques sont nommés récepteurs GABA-B (**R-GABA_B**). Ils diffèrent par leur structure, leur emplacement et leur fonction.

Les R-GABA_A sont des canaux ioniques ligands composés de cinq sous-unités qui forment un pore, perméable aux ions chlorures (Cl⁻). Parmi les sous-unités, au moins 2 sont différentes (hétéropentamère). La plupart des R-GABA_A synaptiques sont composés de deux sous-unités α, deux β et une γ (64) (ou une unité δ pour les R-GABA_A extrasynaptiques). La liaison du GABA au récepteur entraîne l'ouverture du canal et l'afflux de Cl⁻ dans la cellule, ce qui provoque une hyperpolarisation membranaire. Les R-GABA_A sont largement répandus dans le cerveau et assurent la médiation de l'inhibition synaptique rapide. Ils peuvent être synaptiques ou extrasynaptiques, ceci permettant de rapides changements de l'inhibition (64).

Les R-GABA_B, quant à eux, sont des récepteurs métabotropiques qui appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Ils sont composés de deux sous-unités nécessaires à l'expression fonctionnelle du récepteur. La liaison du GABA au récepteur entraîne l'activation des voies de signalisation couplées à la protéine G, qui peuvent avoir divers effets en aval, notamment l'inhibition des canaux Ca²⁺, l'activation des canaux K⁺ et la modulation de la libération des

neurotransmetteurs. Les R-GABA_B sont principalement localisés dans le cortex et l'hippocampe, et médient une inhibition plus lente et de longue durée.

Une sous-catégorie spécifique des R-GABA_A existe. Celle-ci est nommée **R-GABA_{A-p}** (anciennement R-GABA_p ou R-GABA_C). Sa structure correspond aux R-GABA_A mais leur fonction pharmacologique est distincte. Dans le cas des R-GABA_{A-p}, les 5 sous-unités sont identiques (homo-pentamère) (65). Leur distribution sélective des régions rétiniennes et ophtalmiques indique que les R-GABA_{A-p} participent au processus de visualisation de l'image. Le muscimol est largement utilisé comme agoniste sélectif du GABA_A en neurosciences, mais en fait, il a une action plus puissante en tant qu'agoniste partiel des récepteurs GABA_{A-p} (46).

Les systèmes GABAergiques et glutamatergiques sont étroitement liés et des systèmes de régulation entre ces deux systèmes existent (47). Le glutamate est métabolisé en GABA et peut-être recyclé de nouveau en glutamate.

L'ensemble du système GABAergique est énormément étudié depuis des années. Les avancées sont concrètes et permettent une meilleure compréhension de ce système. Leur dysfonctionnement participe à un grand nombre de troubles neurologiques (voir chapitre 4 Espoirs thérapeutiques). Les variétés de sous-types des récepteurs permettent une grande modularité d'action ainsi qu'une sensibilité variable à différents xénobiotiques comme les benzodiazépines, les barbituriques, les stéroïdes neuroactifs, l'alcool et les anesthésiques généraux (64). Une simple molécule agoniste ne se fixera pas uniformément à tous les sous-types. Ainsi, nous savons que le muscimol est un agoniste puissant des R-GABA_A, un agoniste partiel puissant des R-GABA_{A-p}, et est non-actif sur les R-GABA_B.

La grande particularité du muscimol réside dans son activation des R-GABA postsynaptiques et extrasynaptiques (66) (tel que les récepteurs $\alpha_4\beta_3\delta$). Il se lie uniformément à l'ensemble des sous-types R-GABA_A postsynaptiques, mais agit comme superagoniste du sous-type extrasynaptique $\alpha_4\beta_3\delta$, avec 120 à 140 % de l'efficacité du GABA (67). Ceci est expliqué par une réduction de la désensibilisation de ces récepteurs extrasynaptiques. Il a en fait une grande affinité pour les sous-unités extrasynaptiques δ (68), et une grande sélectivité à dose faible, et les récepteurs contenant cette sous-unité constituent la majorité de ses sites de liaisons cérébraux. Son activité est diminuée de moitié chez des souris mutées sans sous-unités δ . Les sous-unités δ sont plus rares dans les R-GABA_A que les autres sous-unités (10% au total). De plus, le muscimol est également un substrat inhibiteur faible de la recapture du GABA (par les **transporteurs au GABA**) et non-substrat de la **GABA-transaminase** (46).

Son activité plus restrictive que le GABA est due à la structure du noyau isoxazole. Le muscimol ayant été montré comme ayant plus de sites de liaisons que le GABA, ceci pourrait être le résultat de la présence à la fois de sites agonistes à haute et basse affinité, où les sites à haute affinité sont des variantes conformationnelles des sites à faible affinité. Le muscimol pourrait favoriser une affinité différente entre les R-GABA à haute affinité et faible capacité biologique, par rapport aux récepteurs à faible affinité et haute capacité.

La capacité de liaison du muscimol au R-GABA_A pourrait être liée à son état de solvatation dû à ses grandes interactions avec les molécules d'H₂O (69). En effet trois formes tautomériques sont possibles, la plus stable étant sa forme zwitterion, qui réalise alors un grand nombre de liaisons non ioniques avec les molécules d'H₂O (entre 2 et 13). Cette étude démontre que le solvant utilisé est crucial lors d'études de liaison ou conformationnelles, alors que la plupart des études n'utilisent pas l'eau pour l'analyse de ces dérivés isoxazoles.

De plus, la mélatonine améliorerait la fixation du muscimol à son site de liaison (70). Celle-ci pourrait exercer ce rôle grâce à la formation de liaisons ioniques avec le complexe muscimol-R-GABA. Des

cerveaux de rats ont été disséqués et séparés en régions. L'augmentation de la liaison du muscimol marqué a été observée dans les microsomes du striatum et du cortex frontal.

Le muscimol a également été montré comme stimulant le système dopaminergique (71). Une diminution du temps d'inactivité dans l'essai de nage forcée chez les rats a été observée. Cette diminution étant antagonisée par l'administration d'halopéridol et le sulpiride, deux antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2. Le muscimol a également montré son action inhibitrice sérotoninergique générale (contrée par la chloro-méthyl-pipérazine dans l'étude), augmentant les concentrations cérébrales de sérotonine par compensation (72). Il n'aurait pas d'action adrénergique. L'ensemble du système gabaergique modifie les autres systèmes, et suivant les régions, différents récepteurs peuvent être plus présents.

Le rôle du système gabaergique est également démontré dans de nombreux processus de la douleur. Dans une revue sur la pathogénèse des douleurs neuropathiques (73), les auteurs nous rappellent les connaissances actuelles sur l'implication du système gabaergique dans ces différents processus. Le GABA exerce des effets antinociceptifs en se liant aux R-GABA sur les membranes postsynaptiques. Chez les rats souffrant d'une neuropathie induite par une constriction chronique, de microinjections de muscimol dans la zona incerta peut conduire à atténuer l'hypersensibilité à la douleur induite par un nerf périphérique endommagé. Chez les rats soumis à une compression chronique du ganglion rachidien, l'application spinale de muscimol (5 nmol), ou de baclofène (25 nmol – agoniste R-GABA_B), supprime efficacement l'hypersensibilité mécanique ainsi que l'excitabilité neuronale à large spectre de la moelle épinière.

Enfin, comme expliqué dans le chapitre sur l'acide iboténique (1.4.1.1.1 Pharmacodynamie), le muscimol a diminué des latences induites par l'acide iboténique injecté dans la partie latérale du striatum (56), impliquant le rôle des R-GABA dans le processus d'initiation des tâches.

D'ailleurs, si cette relation entre système GABAergique et glutamatergique est si fine, il est important de remettre en question l'injection de phénobarbital/pentobarbital (potentialisateurs du GABA à très longue et moyenne durée d'action, respectivement) ou tout autre gabaergique en pré-injection d'acide iboténique, à des fins anesthésiantes ((54–56) par exemple). Si les agonistes GABA ont un rôle protecteur envers les lésions induites par l'acide iboténique, la vraie quantification de ces dernières et la protection induite par le muscimol seront faussées. Il en est de même pour l'injection de kétamine (antagoniste NMDA) (48). De surcroît, les lésions induites par l'aiguille sont souvent profondes et induisent des variations de comportement et donc de résultats dans les tests de comportement (56). C'est pourquoi ces résultats sont souvent validés par d'autres études qui les poursuivent.

1.4.1.2.1.1 Altération des cycles du sommeil

Le noyau suprachiasmatique (NSC) est une région de l'hypothalamus qui est spécifiquement responsable des rythmes circadiens. C'est une région en étroite collaboration avec la rétine. Deux types de signaux sont classifiés, les signaux photiques (régulés par la lumière) et les signaux non photiques (facteurs externes, comme les actions mécaniques, l'activité locomotrice, etc.) (66).

Plus de 90 % des neurones du NSC produisent du GABA (74). Le GABA joue un rôle majeur dans la réinitialisation de l'horloge circadienne par des stimuli environnementaux (66). Les expériences *in vitro* tendent à montrer que l'activation des R-GABA_A en général produirait une excitation du SCN chez l'adulte (74).

L'injection du muscimol, dans le NSC durant la journée induit un avancement du rythme circadien. Il en est de même pour le diazépam, une benzodiazépine (voir chapitre 1.4.1.2.2 Similarités pharmacologiques). Tandis qu'un analogue du muscimol, le THIP (ou Gaboxadol – voir chapitre 4.3

Dérivés), n'a pas d'effet sur l'horloge circadienne (in (66)). Cependant, ni le muscimol ni le THIP ne sont capables d'inverser la phase nocturne induite par la baisse de luminosité. Le muscimol bloque également la capacité des signaux photiques à retarder la phase nocturne en début de nuit et d'accélérer le passage à la phase diurne en fin de nuit.

Le muscimol a également une activité sur les ondes observées sur l'électroencéphalogramme (EEG). Les états de veille/sommeil sont décomposés en fonction des actions biologiques observables :

- Les stades d'éveils comprennent :
 - **L'éveil actif** : état de pleine conscience, avec présence alerte de l'environnement.
 - **L'éveil non-actif** : état intermédiaire avant le sommeil, équivalent à la somnolence.
- Les stades de sommeil sont généralement décomposés grâce à l'observation des mouvements des yeux. On distingue le sommeil profond, où les mouvements oculaires sont lents et cycliques (nommé donc Non Rapid-Eye Movement Sleep – **NREMS** – décomposé en 4 stades de plus en plus profonds), du sommeil paradoxal, où les mouvements des yeux sont rapides (nommé donc Rapid-Eye Movement Sleep – **REMS**), où l'activité est similaire à l'état d'éveil et que la plupart des rêves sont formés.

En général, un spectre EEG adulte est décomposé en plusieurs bandes :

- **Ondes δ** (delta – 0,5 à 4 Hz) : ce sont les ondes les plus lentes et elles sont associées au sommeil profond (stade 3 et 4 du NREMS) ainsi qu'à certains troubles neurologiques.
- **Ondes τ** (thêta – 4 à 8 Hz) : elles sont généralement observées pendant le sommeil léger (stade 1 et 2 du NREMS) et peuvent également apparaître lors de certains états de relaxation profonde ou de méditation, ou de fatigue.
- **Ondes α** (alpha – 8 à 13 Hz) : elles sont observées lorsque l'individu est éveillé mais détendu, par exemple, les yeux fermés. Elles sont associées à un état de relaxation.
 - Parmi les ondes α on retrouve des **ondes spécifiques μ** (mu – 9 à 11 Hz) : elles sont associées à la suppression de l'activité motrice lors de l'observation ou de l'imitation d'un mouvement (des neurones miroirs). Elles montrent l'état de repos des motoneurones.
- **Ondes β** (bêta – 13 à 30 Hz) : elles sont observées lorsque l'individu est éveillé et alerte, en particulier lorsqu'il est engagé dans des activités mentales actives, telles que la résolution de problèmes ou la concentration, ou qu'il est stressé.
- **Ondes γ** (gamma – ≥ 30 Hz) : elles sont associées à des activités cérébrales plus complexes, notamment la perception, la conscience et la synchronisation neuronale (combinaison de deux sens stimulés en même temps par exemple).

Durant les états de repos, de nouvelles ondes peuvent apparaître :

- **Ondes σ** (11 à 16 Hz) : également appelées spindles, elles sont principalement observées lors du stade 2 du NREMS (où les mouvements oculaires cessent) et sont associées à la consolidation de la mémoire.

Dans une étude comparant les effets du midazolam (benzodiazépine) et du muscimol sur le sommeil chez le rat, le muscimol (0,2 et 0,4 mg/kg) a augmenté la quantité de REMS et de NREMS de manière dose-dépendante. La dose plus élevée de muscimol a renforcé l'activité de l'EEG sur presque toute la gamme de fréquences (0,5-25 Hz), y compris l'activité des ondes lentes δ (0,5-4 Hz) et des spindles σ (11-16 Hz) pendant le NREMS, ainsi que dans les fréquences supérieures à 10 Hz pendant le REMS. Les altérations du sommeil provoquées par le **THIP** (également testé dans l'étude – voir chapitre 4.3 Dérivés) et le muscimol rappellent les changements de sommeil observés après une vigilance prolongée chez les humains et d'autres espèces (75), avec un sommeil plus rapidement profond et plus longtemps réparateur.

1.4.1.2.2 Similarités pharmacologiques

Afin de mieux comprendre les perspectives et les recherches portées sur le muscimol, il est important de noter quelques similarités avec les benzodiazépines, molécules très présentes dans l'arsenal thérapeutique allopathique actuel, mais également avec l'alcool (EtOH).

Les benzodiazépines sont présentes en grand nombre dans l'arsenal thérapeutique allopathique. Leur mécanisme d'action est différent du muscimol, se fixant sur des sites modulateurs des R-GABA_A, non sélectivement entre les sous-types. Mais leur activité pharmacologique est semblable. Ils induisent également l'entrée d'ions calciques grâce à l'ouverture de ces récepteurs. Cependant contrairement au muscimol ce ne sont pas des agonistes. Beaucoup d'effets pharmacologiques retrouvés sont similaires (sédation, somnolence, diminution de l'anxiété, dépression du système nerveux central). Cependant la classe pharmacologique est bel et bien différente et les benzodiazépines provoquent moins souvent des hallucinations. En agissant non sélectivement sur les R-GABA_A leur action est plus large, et leur induction de l'ouverture canal-chlore module essentiellement la réponse au GABA physiologique (76).

Pour ce qui est de l'EtOH, de la même façon que les benzodiazépines, il se fixe sur un site propre modulateur des R-GABA_A (64,77). Son mécanisme reste flou. Il est connu qu'il potentialise les R-GABA_A, notamment les récepteurs extrasynaptiques. De plus, son spectre d'action est dose-dépendant, n'exerçant pas la même liaison selon sa concentration. Il est désormais connu que des sous-types spécifiques R-GABA_A sont sensibles à l'éthanol à des doses atteintes lors de la consommation sociale, tandis que d'autres sous-types répondent à des doses atteintes lors d'une intoxication grave.

De plus, d'après une revue (64), l'EtOH augmenterait la neurotransmission GABAergique par le biais d'effets indirects (notamment l'élévation de neurostéroïdes GABAergiques endogènes, la libération présynaptique de GABA et la déphosphorylation des R-GABA_A favorisant l'augmentation de la sensibilité au GABA). Les effets de l'éthanol sur la signalisation intracellulaire influenceraient également la transmission GABAergique de multiples manières, ce qui varie selon les régions du cerveau et les types de cellules. Les effets de l'administration chronique d'éthanol sont influencés par des adaptations dans la fonction, l'expression, la régulation du trafic et la localisation subcellulaire des R-GABA_A, contribuant ainsi à la tolérance à l'EtOH, à la dépendance et à l'hyperexcitabilité lors du sevrage éthanolique. Les adolescents présentent une sensibilité modifiée aux actions de l'éthanol, une tendance à une consommation plus élevée et des adaptations GABAergiques de plus longue durée à l'administration chronique d'éthanol. Les benzodiazépines et le muscimol augmentent la réponse à l'alcool. De plus, l'EtOH modifiant la phosphorylation des R-GABA_A, la plupart du temps les effets anxiolytiques des gabaergiques est diminué, sauf dans certains compartiments cellulaires. Enfin, il est à noter que des analyses post-mortem sur des cerveaux d'humains atteints d'alcoolodépendance ont montré une capacité de liaison supérieure du muscimol au niveau du cortex et du gyrus frontal supérieur (pour ceux dépourvus de cirrhose) que des humains non alcoolodépendants. Tandis que pour les benzodiazépines, une diminution ou aucun changement n'avait été observé dans la capacité de liaison (in (64)).

Quant aux études sur le sommeil : sur le rat (78), le midazolam a également augmenté la quantité de NREMS. Cependant, la plupart des autres effets du midazolam contrastaient avec les effets du muscimol : le midazolam diminuait le REMS, réduisait l'activité de l'EEG dans les basses fréquences (<11 Hz) pendant le NREMS, et augmentait l'activité dans les hautes fréquences pendant le NREMS et le REMS. Pour les auteurs, ces données montrent l'implication des récepteurs GABA_A dans la régulation du comportement sommeil-éveil ainsi que dans la génération des spindles et des ondes δ pendant le NREMS. Les effets de ces deux agonistes des récepteurs GABA_A indiquent que

l'activation de différents sites de liaison sur le complexe des récepteurs GABAA affecte différemment les états de sommeil et l'EEG du sommeil. De plus, leur administration combinée a été également testée par la même équipe (79). Ils n'ont pas montré de synergie d'effet sur l'EEG lors de présence des deux molécules. L'effet sur le NREMS ressemblait plutôt à une moyenne des effets des deux molécules séparément, le midazolam atténuant sûrement les effets du muscimol sur l'EEG. Ceci montre bien la différence de mécanisme d'action entre le muscimol et les benzodiazépines sur le sommeil. Cette théorie a été également confirmée sur le zopiclone et le zolpidem (in (75)).

Les altérations des états veille-sommeil pendant la phase claire du cycle nycthémeral peuvent survenir pendant le sevrage chez les rats dépendants à l'alcool (in (80)). Les troubles des états veille-sommeil se caractérisent par une augmentation du pourcentage à la fois de l'éveil non actif (ENA) et de l'éveil actif, ainsi qu'une diminution du sommeil à ondes lentes (**SOL**) et du sommeil à mouvements oculaires rapides (REMS). Parmi ces altérations, le dysfonctionnement du REMS est le plus sensible. D'autres auteurs ont signalé une diminution significative de l'activité des R-GABA_A lors du sevrage alcoolique, mais leur rôle est également très important : l'activation des R-GABA_A raccourcit la latence d'endormissement, diminue le nombre d'éveils et la durée de l'éveil pendant la nuit est réduite tandis que le sommeil total est augmenté (voir chapitre 4.2 Études *in vivo* pour voir les résultats du muscimol).

1.4.1.3 Muscazone

La muscazone (ou acide α -amino-2,3-dihydro-2-oxo-5oxazoleoacétique) forme, lorsque purifiée, des cristaux incolores. Sa formule brute est C₅H₆N₂O₄, son poids moléculaire de 158,11 g/mol, et elle n'a pas de point de fusion mais se dégrade à 190°C.

C'est un dérivé isomérique de l'acide iboténique obtenu lors de son exposition aux UV. Son activité pharmacologique est peu discutée, aucune étude n'ayant remis en cause cette activité depuis 1970 (81), où il est dit qu'elle est inférieure à l'acide iboténique. Les autres citations pointent toujours vers cette étude ainsi que la précédente réalisée par la même équipe, en 1965 (82), décrivant sa structure chimique, étant un isomère lactame du muscimol. Elle pourrait avoir un effet plus faible que l'acide iboténique et que le muscimol et n'est donc pas candidate à être l'actif principal de la symptomatologie (4). De plus, elle pourrait être un résidu produit lors des méthodes d'analyses des échantillons (in (4)).

La muscazone a été récemment décrite dans une source comme ayant un effet à plus long-terme et augmentant la toxicité du muscimol et de l'acide iboténique (83). Elle provoquerait des pertes de mémoire, des troubles de l'attention et de l'orientation, et une perte de vision partielle. Cependant, aucune source n'est indiquée ni retrouvable quand à ces informations¹³. L'article décrit également un métabolite biologique comme le méthanol, ce qui expliquerait, selon les auteurs, une perte de vision totale ou partielle lors d'une intoxication à *A. muscaria*. Cependant, une intoxication au méthanol produit une neuropathie optique bilatérale 12 à 24h après l'exposition (84), et peu de cas de cécité (toujours temporaire) ont été décrits dans la littérature (seulement des rapports ethnographiques, par exemple Hartwich in (85)).

¹³ Dans toutes les études récentes, les informations sur l'action de la muscazone pointent vers Michelot & Melendez-Howell (4), dont leur hypothèse de départ a été mal interprétée. Ils font simplement le lien entre le noyau isoxazole et la cyclosérine, ayant un noyau semblable. La cyclosérine a une activité sur le SNC mais avec une latence d'effets. Mais en aucun cas les auteurs ne spéculent sur l'effet de la muscazone.

1.4.2 Autres classes moléculaires

1.4.2.1 Muscarine

La **muscarine** est un puissant alcaloïde agoniste des récepteurs cholinergiques métabotropiques nommés muscariniques. Son action rapide et efficace procure une grande toxicité aux champignons du groupe des *Inocybes* par exemple (où elle peut être en concentration jusqu'à 2% selon les espèces et spécimens).

Longtemps supposée molécule intoxicante principale chez *A. muscaria*, beaucoup d'études ont par la suite déterminé la concentration de muscarine dans l'espèce *A. muscaria*, relevant ainsi une concentration trop basse pour avoir une quelconque efficacité pharmacologique. Elle est présente en quantité de traces (de 0,0002 à 0,0003% in (4)), ou au maximum 0,009 % selon les analyses. Elle a pourtant été retrouvée dans les urines d'un patient intoxiqué par *A. muscaria* (mais pas dans les urines de 4 patients intoxiqués par *A. pantherina* (86–88)).

- D'autres formes conformationnelles de la muscarine ont été parfois détectées, comme l'épi-muscarine, l'allo-muscarine, et l'épiallo-muscarine (in (4)).

Cependant, une étude de la comparaison entre *A. muscaria*, *A. pantherina* et *A. muscaria* var. *regalis* a déterminé des concentrations de 50-100 ppm (poids sec), < 5 ppm et < 10 ppm dans ces 3 espèces respectivement. La théorie actuelle est donc qu'*A. muscaria* contient des concentrations hétérogènes de muscarine, ce qui pourrait expliquer en partie les symptômes muscariniques plus présents dans les cas d'intoxications par cette dernière (voir 1.5 Syndrome panthérinien).

La LD₅₀ de la muscarine est de 0,23mg/kg (i.v. – in (86)). Le syndrome muscarinique arrive environ 15 à 30 min après administration orale (89) et inclut les symptômes de vomissements, diaphorèse (hypersudation), tachycardie (>100/min), diarrhée, douleurs abdominales, nausées, hypersalivation, larmoiements, vision trouble, myosis, tremblements, agitation, bouffées vasomotrices. Parfois des hypotensions (70/40 mmHg), de la bradycardie (45/min), et des syncopes peuvent être observées. Le traitement d'une intoxication à la muscarine est l'atropine, mais ceci n'est pas recommandé dans le cas d'un syndrome panthérinien (voir 1.5.1.1 Traitements à l'intoxication).

Le mystère quant à l'action de la muscarine dans le syndrome panthérinien demeure toujours présent, et de nouvelles études sur les concentrations dans les spécimens sont nécessaires. Dans une revue ayant analysé 640 intoxications (expériences d'internautes + rapports de cas – (90)), 116 cas ont eu au moins un symptôme muscarinique. Les plus fréquents étaient la transpiration (69 %), la salivation (44 %), et la vision trouble (37 %). Les spécimens américains d'*A. muscaria* pourraient peut-être contenir plus de muscarine que ce que les analyses européennes ont pu rapporter à la fin du XXème siècle. Cependant, les quantités de muscarines chez *A. pantherina* étaient toujours inférieures à celles d'*A. muscaria*.

1.4.2.2 Divers

Les champignons du genre *Amanita* contiennent de nombreuses molécules actives, non-actives ou tout simplement non testées en recherche. De nombreux composés ont été décelés dans une étude sur les capacités antioxydantes des champignons (91). D'autres, ont été précédemment étudiées (4) lors d'études spécifiques d'*A. muscaria* et *pantherina*. De nombreux composés sont communs aux autres membres de la famille *Amanita* (excepté peut-être les molécules nécessaires à la voie de biosynthèse des isoxazoles), et à bien d'autres représentants du règne fongique. Parmi les autres composés actifs ou potentiellement actifs :

- L'**acide tricholomique**, produit en amont dans la voie de biosynthèse de l'acide iboténique et du muscimol, est de même structure chimique que l'acide iboténique mais son noyau pentamérique n'est pas encore désaturé. Son activité ne semble pas avoir été testée mais il sert actuellement au développement d'analogues agonistes glutamatergiques.
- Les **acides stizolobique** et **stizolobinique**, ont été retrouvés dans *A. pantherina*, mais pas dans *A. muscaria*, et de faibles niveaux ont été détectés dans *A. junquillea* (92). L'acide stizolobique, et dans une moindre mesure l'acide stizolobinique, présenteraient une action excitatrice sur de la moelle épinière isolée de rat (in (4)). Des études biosynthétiques auraient montré que ces deux acides aminés seraient des séco-dopas (produits issus de la L-DOPA), et les enzymes impliquées auraient été isolées et purifiées. Ils contiennent un noyau pyrane-2-one.
- Deux acides propanoïques ont été retrouvés seulement chez *A. pantherina* : les **acides (2R),(1R)-2-amino-3-(1,2-dicarboxyethylthio) propanoïque** (KI-II-A) et **(2R),(1S)-2-amino-3-(1,2-dicarboxyethylthio) propanoïque** (KI-II-B). Ils auraient montré leur activité antagoniste des R-NMDA. Les actions de ces substances pourraient constituer une explication alternative de certains effets supplémentaires observés lors de l'empoisonnement par *A. pantherina* selon Michelot (4).
- D'autres constituants actifs ont été détectés dans *A. muscaria* comme la choline, l'acétylcholine, la bétaine, la muscaridine, un sel triméthylammonium quaternaire de 6-amino-2,3-dihydroxyhexane, l'hercynine, la (x)-R-hydroxy-4-pyrrolidone, l'uracile, l'hypoxanthine, la xanthine, l'adénosine, un dérivé carbolinique, et le β -D-n-butylglycopyranoside (in (4)). La présence d'**acide bétalamique** (précurseur chromophorique des bétaxanthines, des bétacyanines, de la muscaflavine et des séco-dopas) a également été démontrée (93).
- La présence d'alcaloïdes tropaniques (atropine, hyoscyamine, scopolamine) et de bufoténine, a été signalée mais non retrouvées chez d'autres auteurs.
- Des dosages radio-immunologiques auraient montré des traces d'amatoxines, et les phallotoxines sont également suspectées.

Des pigments sont également présents en quantité notable chez *A. muscaria*, cette couleur rouge étant (surtout) un mélange de pigments rouges, jaunes et oranges. Une analyse des pigments d'*A. muscaria* a été réalisée plus récemment (93), en dénombrant au moins une cinquantaine. Parmi les données récoltées :

- La **muscarufine** (rouge) est le pigment principal d'*A. muscaria*.
- La **muscaflavine** (jaune) a également été détectée (principal pigment à 405 nm).

En dehors de ces molécules principales, d'autres pigments ont été retrouvés. Les élucidations de structure ont révélé que les pigments jaunes sont des bétaxanthines, connues dans les plantes supérieures, tandis que les pigments rouges présentaient des propriétés semblables aux bétacyanines. Ces deux groupes de molécules font partie des bétalaïnes.

- Le groupe des **musca-aurines** (jaunes) dérivés de la bétaxanthine (15 composés sur 50) avec différents composés dérivés des acides aminés liés à l'N de la chaîne aliphatique :
 - o Musca-aurine I : acide iboténique.
 - o Musca-aurine II : acide stizolobique.
 - o Musca-aurine III : acide glutamique surtout + acide α -amino adipique et acide aspartique.
 - o Musca-aurine IV : acide aspartique surtout + acide glutamique.
 - o Musca-aurine V : glutamine ou leucine ou valine ou proline ou asparagine.
 - o Musca-aurine VI : glutamine et proline.
 - o Musca-aurine VII : histidine.
 - o Un dérivé bétaxanthine avec comme liaison le muscimol et également un dérivé 4,5-dihydromuscimol a également été découvert par les auteurs.

- Certains pigments rouges sont des composés ressemblant à la bétacyanine, présente dans le règne végétal (*Caryophyllales*), mais sont très peu stables et difficiles à observer. Notamment, la musca-aurine VIII en fait partie.
 - o La muscapurpurine (violet).
 - o La muscarubrine (rouge-brun).
 - o Certains pigments rouges semblent faire partie d'un groupe majeur, toujours présents quel que soit le spécimen, et d'autres, d'un groupe mineur, non retrouvés obligatoirement.
- Remarquablement, les conjugués de l'acide bétalamique avec l'acide stizolobique, le muscimol, le 4,5-dihydromuscimol, ainsi qu'avec l'acide iboténique sont limités aux *Amanita* et n'ont pas encore été signalés chez les plantes supérieures (93). Les musca-aurines I à VII auraient également été détectés chez *A. caesarea* (in (4)).

Diverses autres molécules ont été isolées, dont certaines avec de potentielles utilisations biologiques :

- De nombreux polysaccharides ont été découverts et certains exercent des potentiels thérapeutiques (voir chapitre 4 Espoirs thérapeutiques). Notamment, des **β -D-glucanes**, un **α -D-glucane**, et un **fucomannogalactane**.
- La dioleïne-1,3, diester de glycérol (ou d'acide oléique) : elle aurait été considérée comme la molécule attirante des mouches dans *A. muscaria*.
- Une lectine (APL) avec un poids moléculaire d'environ 43 kDa aurait été isolée chez *A. pantherina*.
- La phallolysine, une hémolysine typique initialement trouvée dans *A. phalloides* et capable d'agglutiner les globules rouges, aurait été détectée dans *A. muscaria*.
- 12 composés stéroïdes de type ergostane ont été découverts chez *A. pantherina* (94).
- 3 céramides auraient été également découverts chez *A. pantherina* (95).
- Dans *A. pantherina*, une étude (174) a analysé 3 acides gras présents dans le sporophore, qu'ils avaient découverts précédemment (nommés acides panthériques A à C). L'acide panthérique A ($C_{22}H_{40}O_3$), l'acide panthérique B ($C_{24}H_{42}O_3$) et l'acide panthérique C ($C_{11}H_{18}O_4$). Un autre acide gras déjà connu synthétiquement a été isolé, l'acide 1,10-diméthyl ester-2-décennedioïque. Les auteurs ont testé son action sur des adipocytes. Les 3 acides panthériques ont augmenté le stockage lipidique et la taille des adiposomes.

Parmi les composés retrouvés lors de l'étude des capacités antioxydantes des champignons (*A. pantherina* et *A. muscaria* sont décrites au chapitre 4 Espoirs thérapeutiques), nous retrouvons :

- Des acides phénoliques.
- Des vitamines :
 - o *A. muscaria* contient au total 3,16 $\mu\text{g/g}$ (poids sec) de tocophérols totaux (surtout γ -tocophérol), et *A. pantherina* 0,51 $\mu\text{g/g}$ (surtout γ -tocophérol).
 - o *A. muscaria* contient au total 8,65 mg/g (poids sec) d'acide ascorbique, et *A. pantherina* 1,82 mg/g.
- Des sucres : mannitol, tréhalose, arabinose. *A. muscaria* contient 19,7mg/g de sucres totaux, et *A. pantherina* 97,4 mg/g.
- De nombreux acides gras (AG). *A. muscaria* contient 40,7 mg/g d'AG totaux (62 % de mono-insaturés et 22 % de polyinsaturés), et *A. pantherina* 30,4 mg/g (54 % de mono-insaturés et 22 % de polyinsaturés).

Enfin, les amanites contiennent de nombreux métaux et éléments chimiques essentiels à leur activité. Mais l'accumulation des métaux est connue dans le règne fongique et *A. muscaria* et *A. pantherina* ne font pas exception.

- Notamment, *A. muscaria* est désormais connue pour accumuler spécifiquement un élément minéral, le **Vanadium** (V) à des concentrations pouvant aller jusqu'à 200 ppm en moyenne, équivalent à 30 fois la concentration retrouvées dans les organismes vivants. La plus grande concentration retrouvée de V aurait été dans le bulbe, à 1000 ppm (in (96)). Le stipe et le piléus sont en général deux fois moins concentrés. Le vanadium est fixé grâce à un complexe vanadium (nommé **amavadine**). Les rôles du V et de l'amavadine sont de plus en plus étudiés mais demeurent obscurs.
 - L'amavadine existe sous forme oxydée oxovanadium $V-O^{2+}$ ($V_{(v)}$) (et existe jusqu'à 5^+) ou rarement sous forme non oxydée ($V_{(iv)}$). L'amavadine peut être synthétisée. Une méthode de dosage a été proposée (96). Un essai sur 3 spécimens a montré des concentrations variables d'amavadine de 4 à 86 ppm avec toujours le bulbe ayant la plus grande concentration (échantillon relevé le bas a été extrait 3 fois).
 - Du vanadium a également été trouvé dans quelques autres *Amanita*, notamment dans l'*A. muscaria* var. *regalis*, ainsi que dans *A. velatipes*, *A. junquillea* f. *amici*, très proches d'*A. pantherina* et d'*A. muscaria* (in (97)). Pour ce qui est de la var. *regalis*, une étude a retrouvé entre 43 et 67 ppm dans 4 échantillons, contre 72-120 ppm pour *A. muscaria*, et <1-4,3 ppm pour *A. pantherina*.
 - Le V a de nombreuses propriétés biologiques, seul ou sous forme de complexe. Il est largement étudié dans le domaine médical (notamment comme antibactérien, antiviral, antifongique, antinéoplasique, antidiabétique, cardioprotecteur, neuroprotecteur, antihypercholestérolémique, antioxydant – (98)) mais l'amavadine nécessite encore des tests *in vitro* et *in vivo* pour comprendre ses mécanismes d'actions et sa toxicité. Elle a montré ses capacités de catalyseur et d'anti-oxydant (elle est par exemple le précurseur catalytique le plus efficace de fonctionnalisation des alcanes par réactions modérées – (97)).
- Une analyse des éléments métalliques et minéraux sur des échantillons d'*A. muscaria* en Pologne (99) a montré que les échantillons récupérés là-bas ne montraient pas des taux exacerbés de minéraux. Cependant les champignons récoltés près des sites pollués en contenaient chez d'autres auteurs cités (taux inhabituels de Cadmium, Cobalt, Chrome, Plomb, Mercure, Niquel). Les deux éléments les plus concentrés étaient le K^+ puis le Mg^{2+} . Comme fait mention précédemment, le V est particulièrement élevé, entre 30 et 120 $\mu g/g$ ici. Mais il a été décrit jusqu'à 325 $\mu g/g$ dans certains échantillons (Allemagne). Des valeurs assez hautes de Cadmium ont également été présentées (11-21 $\mu g/g$).
- Quant à la teneur générale en Phosphore (100), il a été retrouvé chez *A. pantherina* principalement sous forme de phosphodiester (97,3 %, surtout de l'ADN), alors que chez *A. muscaria* il existe également une proportion non négligeable de phospholipides (28,9 % – contre 70 % de phosphodiester).

1.5 Syndrome panthérinien

A. muscaria et *A. pantherina* sont les espèces principalement impliquées dans le syndrome d'empoisonnement panthérinien. D'autres espèces contiennent les molécules responsables de celui-ci (tel qu'*A. regalis* qui contient une plus grande quantité d'acide iboténique et de muscimol et une concentration de muscarine <10 ppm (sec) (18)¹⁴), *A. strobiliformis*, *A. junquillea*, *A. rubrovolvata* ((101)¹⁵), *A. aprica* (102) et de façon minime, *A. crenulata* et *A. cothurnata* (in (4))). Les cas d'intoxication sont parfois accidentels et principalement liés à une confusion avec une espèce comestible ; mais dans certains cas, la consommation intentionnelle d'*A. muscaria* a lieu à des fins récréatives (voir chapitre 3.2 Usage récréationnel). Le pronostic de l'intoxication est généralement mineur, bien que des cas mortels soient très rarement mentionnés (103).

Le syndrome panthérinien était anciennement classifié « mycoatropinique » (4) car proche du syndrome atropinique. Cependant, celui-ci est un syndrome unique à part entière et il est désormais connu que les espèces en question n'agissent pas sur le système cholinergique mais GABAergique et glutamatergique. C'est la dualité entre excitation et inhibition neuronale qui cause la diversité des symptômes de cette intoxication. Étant donné que l'acide iboténique et le muscimol agissent sur les deux classes de récepteurs les plus présentes dans le SNC, il est aisé de comprendre que la multitude de fonctions touchées produira cette symptomatologie atypique, d'autant plus que les concentrations en actifs varient énormément selon les spécimens.

Les symptômes démarrent entre 30 min et 2h après ingestion, avec des manifestations sur le SNC, alternant excitation et dépression. Ils comprennent confusion, agitation, hallucinations, myoclonies, convulsions, somnolence, coma, vomissements, diarrhée.

La symptomatique est variable selon les doses ingérées. Un à deux sporocarpes administrés suffisent souvent à déclarer des symptômes psychotropes. Mais les doses relatives des substances actives peuvent varier du simple au décuple selon la provenance, la saison, l'environnement, et les méthodes d'administration (4).

La Figure 14 résume les symptômes de 49 cas de patients traités au Centre Médical Universitaire (CMU) de Ljubljana (Slovénie) entre 1980 et 2013. Les auteurs proposent de séparer en sous-syndromes les intoxications par *A. muscaria* et *A. pantherina* (33), en raison de leur différence de concentration entre les deux molécules psychoactives (muscimol et acide iboténique), et donc leur symptomatologie différente. Les personnes intoxiquées par *A. muscaria* sont en général plus confuses et agitées comparé à ceux par *A. pantherina*. Les cas d'inconscience sont plus présents chez le groupe *A. pantherina*.

¹⁴ Cette étude existe seulement en langue originale (allemand). La traduction a donc été réalisée par un logiciel et il peut comporter des erreurs.

¹⁵ Cette étude existe seulement en langue originale (japonais). La traduction a donc été réalisée par un logiciel et il peut comporter des erreurs, surtout dans les textes de matériels et méthodes et des interprétations, car les graphiques et tableaux, eux, sont rédigés en anglais.

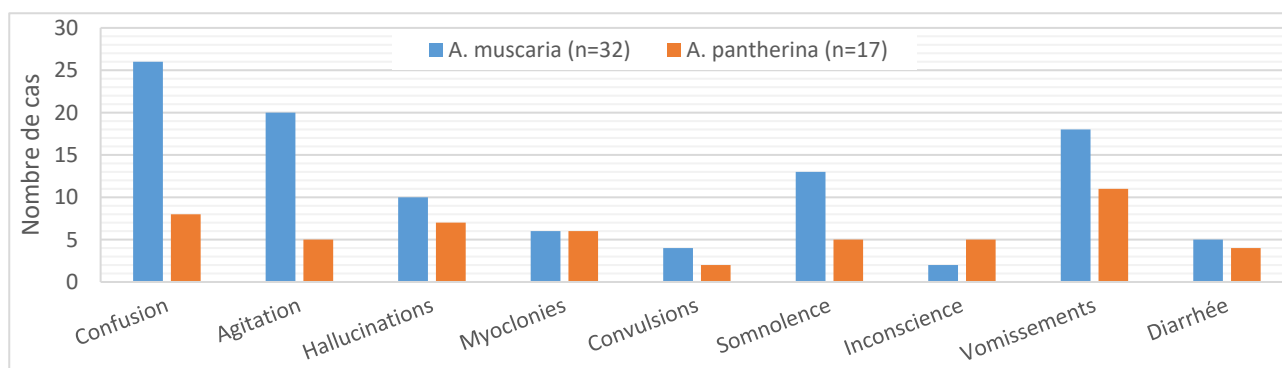


Figure 14 - Symptômes et signes après l'ingestion d'*A. muscaria* et d'*A. pantherina* chez 49 patients traités au centre antipoison de Ljubljana entre 1980 et 2013 (33)

La North American Mycological Association (NAMA) a réalisé une étude rétrospective (104) en 2006 sur plus de 2000 cas d'intoxications en Amérique du Nord sur un peu plus de 30 ans (inclus seulement les champignons reconnaissables au moment de la prise en charge). Les symptômes ont duré en moyenne 1,5 heures pour *A. muscaria* (et jusqu'à 3h, voire 12h pour un cas) et 2,4 heures pour *A. pantherina* (et jusqu'à 6h). La Figure 15 résume les symptômes encourus lors des recensements des cas par le comité toxicologique de l'association (approximé à presque 10 % des cas symptomatiques des US). Les symptômes ont été triés par symptômes généraux puis par organes. Par soucis de lisibilité, les résultats avec peu de cas n'ont pas été montrés. Il s'agit, pour *A. muscaria*/*A. pantherina* respectivement : hypothermie (1/0), convulsions (3/0), malaise (1/0), flushing (0/1), mydriase (0/1), anxiété (0/3), violence (0/2), sensation extracorporelle (1/0), surdité (1/0), fibrillation atriale (3/0), insuffisance hépatique (0/1), insuffisance respiratoire (0/1), hématurie (1/0), hématurie (0/2), polyurie (1/0), dermatite (0/2). Il est important de noter également que 11 cas ont été retrouvés inconscients lors d'intoxication par *A. muscaria*, et 9 par *A. pantherina* et que des symptômes rares mais graves peuvent subvenir. Sans pouvoir conclure d'après ces données très éparées, il semble bien plausible que deux syndromes soient effectivement distinguables, les désorientations et spasmes étant bien plus présents chez les cas d'*A. muscaria*, et les hallucinations chez *A. pantherina*.

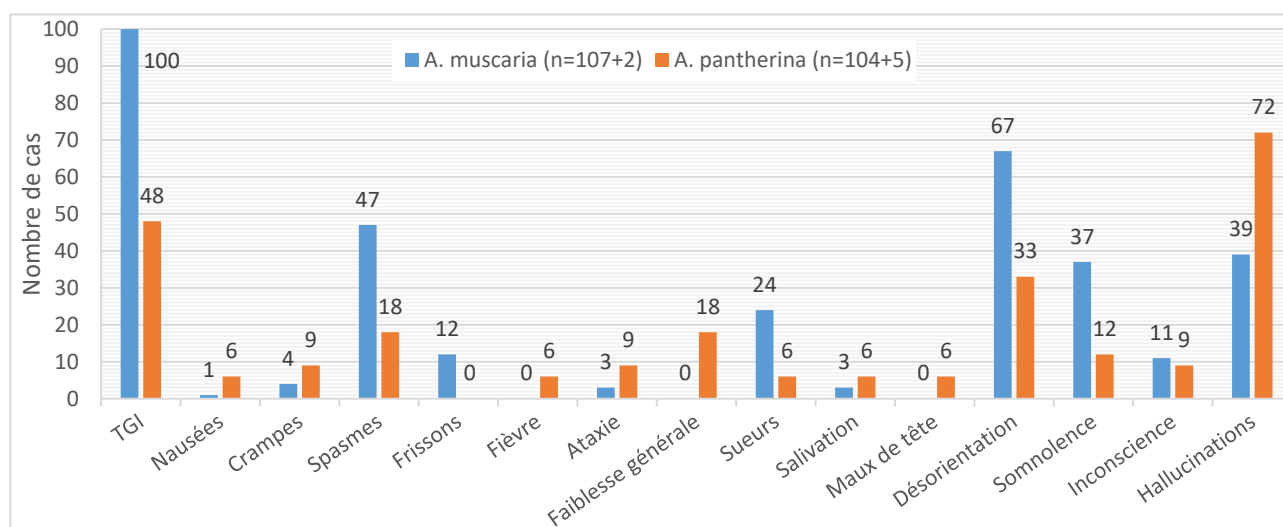


Figure 15 - Symptômes observés sur 109 cas d'intoxications par *A. muscaria* (dont 2 enfants) et sur 109 par *A. pantherina* (dont 5 enfants) sur plus de 30 ans en Amérique du Nord par la NAMA (104). D'autres symptômes ont été observés (voir texte). TGI = troubles gastro-intestinaux. Hallucinations = distorsions visuelles et/ou temporelles (104).

Plus spécifiquement liée aux hallucinations, l'intoxication produit une esthésie visuelle et sensitive, des distorsions de l'espace et une perte des repères temporels. Un état de somnolence commence environ 2h après ingestion et des rêves marqués prennent ensuite place si la personne s'endort. La chronosymptomatologie a été résumée en Figure 16 (4).

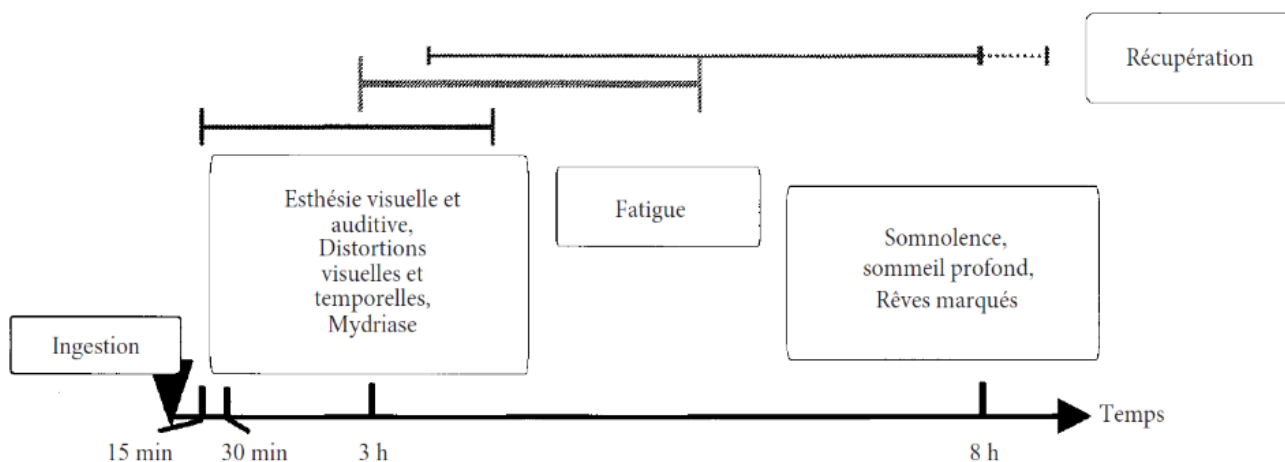


Figure 16 - Chronosymptomatologie du syndrome panthérinien causé par *A. muscaria* selon Michelot & Al (4).

De nos jours, une meilleure connaissance des symptômes indique que les nausées, vomissements et diarrhées sont rares. Les convulsions peuvent être plus fréquentes chez les enfants, ce qui peut être très dangereux (in (103)). D'autres symptômes antagonistes sont parfois retrouvés : tachycardie, bradycardie, hypertension, hypothermie, hyperthermie, dépression respiratoire (rare), bronchorrhée (rare), mydriase (possible), miosis (possible), acidoses lactiques (possible). Il existe quelques cas de décès après ingestion de larges doses (103). Le décès décrit dans cet article était une ingestion volontaire d'entre 6 et 10 piléi d'*A. muscaria* (le patient n'ayant été secourus par les urgences qu'une dizaine d'heures après ingestion, une fois rentré en asystolie). Par exemple, entre 2010 et 2018, un seul décès sur les 23 dus à des champignons aux États-Unis est lié à un champignon contenant de l'acide iboténique. L'ingestion d'*A. muscaria* peut donc être fatale, une prise en charge monitorée doit donc être faite le plus rapidement possible. Les autres cas les plus sévères reportés furent un coma ayant duré 72h (ingestion de 500g frais – (105)), et une psychose prolongée durant 5j (ingestion d'une assiette entière – (106)), qui, avec les hallucinations, n'a commencé que 18h après ingestion.

Enfin, sur la souris, les valeurs biologiques ont été testées (101), avec une observation d'une diminution modérée de l'activité de la cholinestérase sanguine 30 min après injection d'un extrait d'*A. muscaria*, *A. pantherina* et *A. rubrovolvata*, une augmentation (1h) puis diminution (3h) du glycogène hépatique, une diminution forte de l'urémie (1-3h), et pas de changement des transaminases.

1.5.1.1 Traitements à l'intoxication

Aucun antidote ou traitement spécifique n'est pour l'instant mis en place. La première opération consiste au lavage gastrique si l'ingestion est récente et que le bol alimentaire est toujours dans l'estomac. Si nécessaire, il convient de recourir à la contention ou à la sédation pour les patients agités et/ou délirants. Les benzodiazépines sont généralement efficaces pour contrôler l'agitation, la combativité et l'hyperactivité musculaire, mais doivent être utilisées en doses très maîtrisées car elles agissent en synergie sur la dépression du système nerveux avec le muscimol. En cas de coma ou d'absence de réflexes de protection, l'intubation et la ventilation peuvent être nécessaires. L'ECG, l'équilibre des fluides et des électrolytes doivent être surveillés. Certains symptômes sont parfois cholinergiques ou anticholinergiques. L'atropine et la physostigmine sont donc désormais contre-indiquées (105).

L'urine étant l'échantillon biologique le plus fréquent en toxicologie, de nouvelles méthodes de chromatographie gazeuse et spectroscopie de masse à diagnostic rapide ont été proposées pour la détermination de l'intoxication à partir de l'urine des patients (107). Une autre méthode par électrophorèse couplée à la SM tandem électrospray a été présentée (108). Une méthode récente, utilisant comme échantillon des microgouttes d'urines, et très rapide (moins de 7 min), a également été présentée (109). Il est important de connaître rapidement le diagnostic afin de traiter ici seulement les symptômes, contrairement à certaines intoxications. L'utilisation de benzodiazépines peut ainsi laisser à réflexion, augmentant la dépression nerveuse en synergie avec le muscimol (33) (voir chapitre 1.4.1.2.2 Similarités pharmacologiques).

Si la plus grande toxicité semble venir de l'acide iboténique, peut-être verrons-nous dans le futur des traitements d'urgences par injection d'antagonistes glutamatergiques, utilisés ou non selon la balance bénéfice/risque du cas d'intoxication. Selon leur mécanisme d'action, ils pourraient théoriquement augmenter les états comateux, mais les comas peuvent être plus facilement pris en charge à l'hôpital, par une maintenance artificielle des signes vitaux.

2 Utilisation traditionnelle de l'Amanite tue-mouches

Ce chapitre concerna quasiment exclusivement *A. muscaria*, champignon à isoxazole le plus étudié, le plus dépeint, et le plus facilement discernable. Les premiers rapports ethnologiques de l'utilisation traditionnelle de l'amanite tue-mouches remontent aux années 1700 (voir par exemple comme récapitulatif (110)). Elle fut utilisée comme entheogène par l'humain, mais également de façon récréationnelle. Les premiers anthropologistes ayant travaillé sur le sujet ont attribué son utilisation aux peuples de différents peuples sibériens, qui furent par la suite continuellement observés, et qui sont donc historiquement les mieux décrits. Afin de mieux comprendre l'utilisation, il est important de resituer le contexte historique et ethnologique.

De par ses caractères morphologiques atypiques, et les mythes associés, l'amanite tue-mouches représente la fascination du mystique. Même dans notre société moderne, c'est le champignon le plus connu et le plus présent dans les décorations, les peintures, et les autres représentations artistiques.

2.1 Étymologie.

Le terme Amanite tue-mouches est très similaire dans plusieurs langues : « *fliegenpilz* » (allemand), « *muchomor* » (russe), « *moscario* » (italien), « *hongo mosquero* » et « *hongo matamoscas* » (espagnol). L'étymologie probable du terme est qu'elle a été et est encore utilisée afin de se débarrasser des mouches (voir chapitre 2.5.5 Usage comme Tue-mouches et les références associées). Cependant, une théorie sémantique plus mystique du terme suppose que ceci a été dû à un biais d'association au fur et à mesure des années et que le terme lié aux mouches serait plutôt lié à sa capacité psychotrope. En effet, historiquement, au Moyen-Âge, une croyance commune était que les insectes pouvaient rentrer dans la tête d'une personne et provoquer des troubles mentaux (85,111). Ainsi, le délire, l'ivresse et la folie y étaient associés. C'est ce que l'on peut retrouver dans certains idiomes qui en ont gardé l'étymologie, comme « la mouche lui monte à la tête », « avaler les mouches » ou « ne prend pas la mouche », dont on y retrouve des expressions similaires dans bien d'autres langues. À travers la littérature, *A. muscaria* est souvent associé au bizarre, à la folie et au satanisme. Par exemple, elle a été supposée retrouvée (112) dans la peinture « Le jardin des délices » (Jheronymus van Aeken Bosch – peinte entre 1490 et 1500 (113)), dans le panneau central, représentant l'humanité avant le déluge. L'amanite tue-mouches y serait représentée (voir Figure 17 (113)) sans stipe, portée par ou étant un personnage (ce tableau est rempli de créatures). En son sommet, un arbre y porte un humain à l'envers. L'auteur de l'article rappelle que l'on peut y voir l'hyménium sur la tranche où la tête du personnage apparaît. L'analyse de l'auteur émet l'hypothèse de la symbolique démoniaque dans cette œuvre où les péchés sont tous commis, un champignon « digne de participer au Sabbat » y trouve forcément sa place. En dehors de cette œuvre l'auteur émettant l'hypothèse rajoute qu'elle peut être culturellement dépeintée associée à des animaux réputés sataniques comme le crapaud, le serpent et la mite des appartements. Hypothétiquement, avec la connaissance du syndrome panthérinien, il nous est possible de s'imaginer la représentation de la personne à l'envers comme aliénée, soulagée, ou même absente, possédée par le champignon.



Figure 17 - Zoom sur un des morceaux du panneau central de la peinture "Le Jardin des délices" de Jérôme Bosch (entre 1490 et 1500) (113)

Toujours dans cette hypothèse étymologique, la tue-mouches se retrouve dans certaines régions synonymes de folie, par exemple « *narrenschwam* » (en allemand), « *oriol fol* » (en catalan, littéralement l'orange du fou), « *mjioulo folo* » (en dialecte toulousain), « *coucourlo foulo* » (en langue d'oc), et « *ovolo matto* » (région Tarantine, Italie) (4,85,114), ou encore synonymes de diabolique, par exemple « *tsapi de diäblhou* » (Fribourg, Suisse – littéralement le piléus du diable), « *ovolo malefico* » (région Tarantine, Italie) « *itzel ocox* » (en quiché guatémaltèque (115)). De la même façon, la mycophobie des peuples eskimos se traduit par leur appellation de tous les champignons « *tug'nyg'am sigug'utn'at* », oreilles du diable.

Ainsi, peut-être que le lien entre le fait de tuer les mouches n'aurait été hérité de sa fonction mais du lien entre les insectes et les esprits. Dans le 2^{ème} livre des rois, une des étymologie du terme Belzébut traduit son nom de *Ba'al Zəbûb* (arabe) / *Beelzeboûl* (grec) / *Beelzebûb* (latin), traduit souvent par « maître des mouches » (116), démon lié au péché de la gourmandise. Il est donc possible de s'imaginer une provenance similaire, où les mouches traduisent quelque chose de démoniaque. À Chukotka (Sibérie), les habitants pensent que si une personne ayant ingéré l'amanite tue-mouche subit un vomissement de son repas, on peut y voir les vers dedans, qui s'enfoncent très vite sous terre, représentant l'esprit démoniaque du champignon (85). Les chamanes tchouktches (Chukchis) penseraient que les troubles psychiques sont causés par les insectes et ils les utilisent donc pour traiter les troubles mentaux. Le chamane attrape un insecte sur son tambour, l'avale, le recrache et l'applique sur la tête de la victime. Il suce ensuite la tête du malade. L'insecte est parfois imaginaire, parfois réel. Rappelons que dans tous les cas, seule l'étymologie du fait d'attraper les mouches subsiste actuellement.

Pour information, la signification de la nomination d'A. *muscaria* comme synonyme de « coup de foudre » est également assez récurrente en Amérique du Sud (114) : « *kaquljà* » (en quiché guatémaltèque) équivalent au flash du coup de la foudre (115), également signifiant le Dieu de la foudre (114), ou encore « *yuyo de rayo* » (Tuxtla Gutierrez et San Cristobal de las Casas, Chiapas, Mexique), littéralement « l'orange de la foudre », ou également « *yuy chauk* » (en Tzeltal, même région), coups de foudre.

Enfin, bien évidemment, dans bien d'autres contrées, elle est nommée représentativement à son action de rendre fou : le champignon qui rend fou, celui qui fait perdre conscience, celui qui rend soûl (voir chapitre Sibérie de (85)¹⁶). La sémantique de l'amanite tue-mouches (racine *panɣ* en ouralique) dans les langues filles de l'ouralique nous permettrait également de retracer son histoire. En effet, en Mansi, tous les mots liés à l'ivresse sont dérivés de l'amanite tue-mouches (*panɣ* également), leur traduction littérale serait donc « être-champignonisé », le mot champignon ayant pour racine *poŋ* dans beaucoup de peuples sibériens, et parfois peut même signifier spécifiquement l'amanite tue-mouches, comme en langues originaires de l'ouralique. Ce mot d'état d'ivresse est utilisé peu importe l'objet utilisé pour y parvenir. L'amanite tue-mouche était probablement l'enivrant le plus utilisé il y a des millénaires en Sibérie, si l'étymologie du terme ivre y venait bien de la tue-mouches, alors nous pourrions fixer son application à au moins 4000 AEC (Avant l'Ère Commune), date de la disparition de l'ouralique pur, bien avant l'invention de l'écriture. G. Wasson (85) pense que les dérivations correspondantes sont extrêmement révélatrices d'un point de vue sémantique, car elles indiquent la méthode (très probablement une méthode très ancienne et très répandue) par laquelle les chamanes finno-ougriens atteignaient un état d'extase.

Nous pouvons noter le manque de littérature en rapport avec l'étymologie de l'amanite panthère. Peut-être que l'étymologie du mot « panthère » aurait également une racine sémantique plus profonde qu'une simple association des caractères morphologiques avec la panthère léopard

¹⁶ voir (85) pour une description complète du cluster *poŋ*.

(*Panthera pardus*). Une analyse de sa nomination dans les autres langues permettrait également de la discriminer d'*A. muscaria* et de montrer si son nom est attribué aux mêmes concepts (folie, foudre, etc.) ou non.

2.2 Traces potentielles historiques.

Des documents historiques, tels que des peintures murales, des gravures sur bois et des sculptures, suggèrent que les propriétés psychotropes de certains champignons sont connues depuis l'Antiquité et que leur consommation, à des fins religieuses, sociales et thérapeutiques, a eu lieu sur tous les continents (Heim 1964 et Festi 1985 in (4)). Les preuves de symboliques d'utilisation de psychoactifs peuvent être directes (archéobotanie, composés chimiques comme des alcaloïdes, échantillons génétiques...) ou indirectes (recoupements iconographiques, littérature, paraphernalie¹⁷...). Les trois classes de psychotropes fongiques retrouvées sont les champignons à psilocybine, ceux à dérivés isoxazoles, et l'ergot (*Claviceps* spp.). Les résidus archéofongiques étant peu nombreux (détérioration rapide des tissus), les preuves directes génétiques sont peu nombreuses, excepté pour l'ergot qui réalise des sclérotés, plus résistantes aux détériorations (117). Jusqu'à ce jour aucune preuve d'utilisation d'*A. muscaria* n'a été démontrée en archéologie.

Les dessins sur la roches, que ce soit pétroglyphes ou pétrographes, à connotation artistiques sont classifiés d'art rupestre (« Rock Art »). De nombreux pétroglyphes sont retrouvés à travers le monde et datés jusqu'au paléolithique. L'interprétation des symboliques est très large dans ce domaine. Par chance (ou par usage peut-être), l'interprétation iconographique fongique est souvent assez rapide. De manière générale, les pétroglyphes présentant un champignon à chapeau à sommet pointu sont analysés comme champignons à psilocybine. À contrario, lorsque des points sont visibles sur le pileus, un anneau sur le stipe, l'œuvre sera analysée comme étant du groupe des champignons à isoxazoles (très majoritairement *A. muscaria*). Ceci n'est pas toujours le cas et c'est ici que les études ethnomycologiques prennent toute leur place, car elles permettent de resituer avec le contexte historique connu l'utilisation des psychotropes dans l'usage commun correspondant à la datation des découvertes.

Actuellement, les preuves indirectes de l'utilisation d'*A. muscaria* les plus anciennes remontent à 1500 avant l'ère commune (AEC) dans l'ancien monde (en Asie). Dans la région de Tchoukotka (Chukotka – au nord de la péninsule de Kamtchatka (Kamchatka), deux régions comprise dans la Béringie, en Sibérie de l'extrême est, Asie septentrionale), au bord de la rivière Pegtymel, des pétroglyphes d'anthropomorphes à tête ou chapeau en forme de champignons (ou encore le champignon au-dessus de la tête) sont visibles sur les roches de la rivière (118,119) (voir Figure 18 (120)). La plupart de ces formes sont soit représentées immobiles, soit dansantes. Ces figures ont depuis leur premier auteur toujours été interprétées comme des représentations chamanistiques d'usage d'*A. muscaria*, l'usage traditionnel sibérien étant déjà bien établi en 1971. Celles-ci pouvant représenter soit l'apparition d'*A. muscaria*, soit les personnes sous son emprise. Les Koryaks et les Tchouktches (Chukchis), deux peuples autochtones de la région extrême-Est de la Russie (voir chapitre 2.4.1 Sibérie), qui utilisaient l'amanite tue-mouches (*wapaq* ou *vanak*) comme substance enivrante, attribuent des âmes aux champignons hallucinogènes, qui apparaissent sous forme anthropomorphique étrange (Bogoras 1900 (121,122)). Ces images ont trouvé leur expression la plus abondante dans les mythes, les contes et les histoires de tous les groupes ethniques de Chukotka et de Kamchatka (119). Il existe nombre d'arguments d'interprétation de représentation de rituels utilisant l'amanite tue-mouches (120). Ces pétroglyphes sont estimés avoir été réalisés

¹⁷ Dans notre cas, du matériel destiné à l'utilisation d'*A. muscaria* dans le cas de rites culturels ou de consommation régulière (besace en cuir destinée seulement au stockage des échantillons séchés par exemple).

par les Chukchis résidant dans cette région environ 1500 AEC (datation carbone de résidus du site par l'auteur, en plus des analyses stylistiques et historiques). Rappelons que beaucoup de recherches restent à réaliser afin de pouvoir analyser l'ensemble des symboles et leur connotation scénique. Il serait donc judicieux de réaliser de nouvelles explorations afin de trouver d'autres reliques archéologiques ou des restes humains (123) pour mieux resituer le contexte de ces arts rupestres.



Figure 18 - Pétroglyphes retrouvés au bord de la rivière de Pegtymel, à Chukotka (Russie) (122)

Au plateau de l'Oukok, dans la chaîne montagneuse de l'Altaï, à la frontière entre la Russie, le Kazakhstan, la Mongolie et la Chine actuels, des pétroglyphes d'art rupestre ont également été découverts (124), sur le site de Karak-Tchad (voir Figure 19 (124)). De la même façon que précédemment, les hauts-de-forme des personnages (chasseurs) ont été analysés par d'autres auteurs après la publication initiale comme des chapeaux de champignons. D'autres analyses existent, comme la forme de casques. Cependant, il existe énormément de représentations de ces hauts-de-forme fongiformes (plus de 70 rien que pour le seul site Kalbak-Tash et ses abords, également dans l'Altaï). Ces représentations d'Asie centrale ne seraient pas liées à celles de Pegtymel. À contrario, une étude iconographique des pétroglyphes du Kazakhstan (Kabalk-Tash et d'autres sites) démontre selon les auteurs les mêmes représentations stylistiques morphologiques et des accessoires (tel que cette massue ou besace au niveau du bassin, particularité iconographique de l'Asie centrale). Ils font également le rapprochement entre les pétroglyphes de personnages dits « sous la voûte céleste » avec ces chapeaux fongiformes (voir Figure 20 (124)). Les principaux sujets de ces arts rupestres sont la chasse ou le sacrifice d'animaux et les exploits au combat des héros de cette époque, à savoir le chef-guerrier de l'âge du bronze en Eurasie steppique. Ces chapeaux, qui pourraient donc tout à fait représenter les casques réels de combat, est l'attribut déterminant du héros. Les pétroglyphes de Karak-Tchad seraient datées de l'âge du bronze. Selon l'analyse d'un auteur (117), les personnages sont souvent représentés les jambes pliées, comme s'ils dansaient. Une autre hypothèse serait que les besaces accrochées aux ceintures des personnages correspondraient à des sacoches médicinales contenant l'amanite tue-mouches, gardée par les shamans. L'hypothèse omet cependant le fait que les personnages sur la Figure 21 (124) sont nombreux ou considérerait un grand nombre de shamans sur la représentation.



Figure 19 - Pétroglyphe sur le site de Karak-Tchad (chaîne de l'Altai) (124)



Figure 20 - Pétroglyphe d'un personnage "sous la voute céleste" – Kazakhstan (site de Tamgaly) (124)



Figure 21 - Pétroglyphe avec ces mêmes chapeaux fongiformes – Kazakhstan (site de Kabalk-Tash) (124)

Pour ce qui est de la France, ce sont les mystères du Mont Bégo sur lequel nous allons nous pencher, au sein duquel se trouve un des plus importants sites archéologiques de France. Dispersés dans la région du Mont Bégo (Alpes-Maritimes), plus de 100000 pétroglyphes ont été retrouvés (125), dont 40000 figuratifs, datant de l'âge du bronze ancien, avec une chronologie éparse selon les œuvres (entre 3300 et 1800 AEC). Parmi l'ensemble des œuvres, dont plus de 70 % sont corniformes, dans la Vallée des Merveilles, au sein du Massif du Mercantour dans les Alpes, proche de la frontière italienne, au pied du Mont Bégo, (pic à 2872m d'altitude) et du pic des Merveilles (2659m), la stèle dite du « chef de tribu », érigée à 2290m d'altitude dans le chaos de bloc du torrent des Merveilles, est la plus connue actuellement (voir Figure 22 (126)). Elle pointe directement vers le Mont Bégo. Elle a été attribuée au Chalcolithique (âge du cuivre), entre 3300 et 2500 AEC (126), réalisée par une culture campaniforme, des hommes réalisant des poterie, maîtrisant la métallurgie, et pratiquant l'agriculture céréalière par labour (araires tractés par les bovins). La stèle originale a été déplacée au Musée des Merveilles pour la protéger des dégradations et copiée et remise à l'identique sur le site. Sur cette stèle sont notamment gravés deux anthropomorphes (le grand est nommé le « chef de tribu »)¹⁸, 3 corniformes, 4 poignards (deux symétriquement opposés par le pommeau), une gravure de type réticulée, et une forme étrange, dite non figurative. Cette dernière a été analysée parfois comme un crâne de vache ou une arme. Une hypothèse a été émise sur cette forme étrange, fongiforme (127,128). En effet, l'œuvre présente les caractères d'anneau du stipe et de points (il y en aurait 11, formés par les cupules gravées) sur le piléus comme caractères de reconnaissance d'*A. muscaria* ou d'*A. pantherina* dans les pétroglyphes. Ces deux espèces poussaient et poussent encore dans cette région, sachant que des pèlerinages étaient effectués depuis le bas de la montagne pour atteindre ce site sacré où l'agriculture n'était pas possible. La représentation symbolique du champignon dans cette figure pourrait être un des moyens d'appeler la foudre par le pouvoir du champignon. Ainsi est née une théorie d'utilisation traditionnelle à but spirituel d'*A. muscaria* en France et en Italie au Néolithique, sans pouvoir démontrer son utilisation par des relevés ethnographiques.

Le chef a été analysé comme une victime sacrificielle car ayant un poignard pointant vers sa tête. Cependant, ceci serait plutôt un éclair selon de Lumley et al. (125). Le chef est désormais interprété comme le dieu Taureau, maître de la foudre et de l'orage et dispensateur de la pluie fertilisante, qui doit être sacrifié (126). L'ensemble des gravures corniformes y font référence. La forme réticulée avec le personnage est interprétée comme la grande déesse, ou déesse terre. Ils forment le couple divin. Cette œuvre représente les dieux ciel et terre et les hommes qui les vénèrent pour assurer la fécondation de la terre. La figure fongiforme a été analysée par leurs découvreurs comme un autre corniforme, aux cornes convergentes, présentant quelques cupules isolées entre l'extrémité de ses cornes. C'est ici aussi l'évocation de la pluie du ciel qui féconde la terre. Nous retrouvons encore la

¹⁸ Il n'y a que 6 gros anthropomorphes sur tous le site. La scène du « chef de la tribu » est la plus unique des 6.

même association d'idées entre *A. muscaria* et la foudre qu'en Mésopotamie (115) dans les analyses fongiformes.

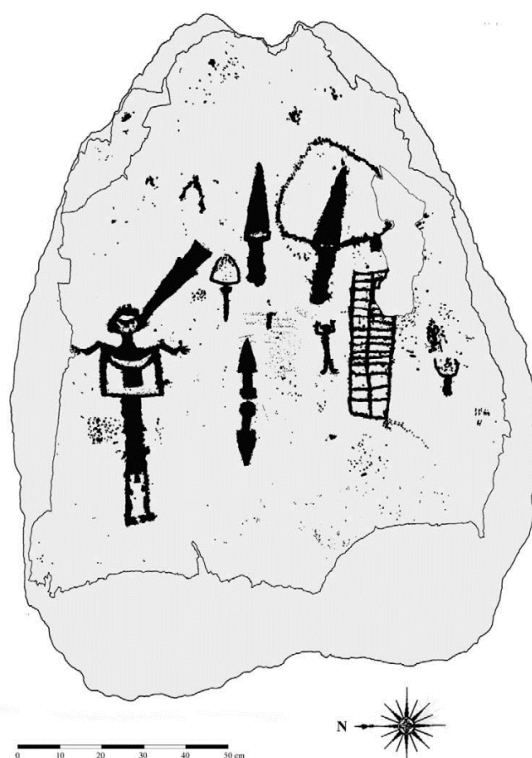


Figure 22 - La stèle gravée dite du « Chef de tribu », (zone VII, groupe I, roche 8). Seules les gravures protohistoriques ont été représentées sur ce relevé (126)

En Suède et au Danemark, la première interprétation d'*A. muscaria* a été présentée en 1975 (129). L'analyse est réalisée sur des pétroglyphes dans la ville d'Åby, dans la région de Bohuslän, au sud-ouest suédois, sur une vaisselle retrouvée dans à Öland (voir Figure 23 (129)), une île à l'est des côtes suédoises, et sur 4 poignards danois datant de l'âge du bronze. Les pétroglyphes sont plus contemporains que les poignards car de style « riche ». Sur un des pétroglyphe coloré est représenté un bateau avec un équipage dont un humain tenant un objet fongiforme (une photo très nette est disponible sur (130)). Celui-ci est interprété comme *A. muscaria*. De même sur la vaisselle, des formes fongiformes sont visibles et prennent la même forme que sur les pétroglyphes. Les deux espèces d'amanites à isoxazoles sont connues pour pousser dans cette région, les *Pinus* et *Betula* y étant très nombreux depuis des milliers d'années.



Figure 23 - Vaisselle en bronze présentant des symboles fongiformes (129).

De la même façon, en France et en Italie, une hypothèse paraissant viable que nous verrons peut-être se développer dans les prochaines années, consisterait à ce que les cupules ou « cup-marks » (voir Figure 24 (131)), pétroglyphes de tailles moyennes (quelques cm à 20 cm de diamètre), énormément retrouvées dans l'Europe de l'Ouest, notamment en France, en Italie, mais également en Finlande et en Estonie, proviendraient de rituels et de leur utilisation pour le séchage d'*A. muscaria* (132). La plus grande concentration de ces cupules en Europe est retrouvée dans les Alpes italiennes, proche de la frontière, dans le nord-ouest de la région du Piedmont. Sur 980 rochers présentant des cupules dans ce site, au moins 70 % ont plus de 10 cupules par rocher. Les cupules d'intérêt sont des formes concaves hémisphériques creusées dans des rochers plutôt plats, avec parfois des marques associées, par exemple des cercles concentriques autour des cupules, ou encore des gravures de type réticulées ou des spirales. Par exemple, sur le site du Roccias Fenestre, au Mont RocceRé, entre les Vallées Varaita et Maira, entre Nice et Turin, on peut y compter plus de 3200 cupules sur des rochers de larges dimensions. Sur le plus gros rocher, 30 cupules dépeignent la forme d'un anthropomorphe (voir Figure 25 (131)). Seules les cupules les plus anciennes sont d'intérêt ici (néolithique – âge du bronze), et non celles interconnectées ou formant de plus gros bassins, qui sont plus récentes (âge du fer). Elles sont d'abord taillées en gros puis lissées. Cette thèse s'appuie sur des données techniques comme le fait que les cupules soient majoritairement orientées face au soleil, dans les endroits les plus chauds des montagnes du Piedmont, plutôt dans les endroits culminants sur des falaises, et sont taillées plutôt à l'horizontal. Elles sont situées entre 400 et 500m d'altitude et 1800 et 2200m d'altitude, toujours assez proches d'une forêt. Chaque cupule aurait donc servi au séchage d'un carpophore d'amanite tue-mouches lors de beau temps, avec l'optimisation du séchage par chauffage de la pierre. Comme nous l'avons vu précédemment (voir chapitre 1.4.1 Dérivés isoxazoles), la décarboxylation la plus grande intervient au soleil. L'amanite tue-mouches pousse actuellement abondamment dans ces régions. Ainsi, en plus de leur rôle rituel (car ceci demande de gros efforts pour simplement sécher les carpophores au soleil), dont les symboliques peuvent être interprétées différemment, c'est le premier usage utile qui est décrit pour ses cupules comme usage de psychédéliques et non alimentaire. Ainsi si cette hypothèse s'avérait concluante, l'usage d'*A. muscaria* s'en verrait démontré à la fin du néolithique, datation à laquelle les différentes cupules est interprétée. L'usage d'*A. muscaria* n'as pas été démontré dans ces époques et malheureusement les cupules étant à l'air libre, les analyses archéobotaniques et archéomycologiques sur du matériel génétique en deviennent sensiblement plus difficiles.



Figure 24 - Des cup-marks qui semblent toutes orientées vers la même direction – RocceRé (Italie) (association amicale du RocceRé (131))



Figure 25 - Des cup-marks formant une figure anthropomorphe – RocceRé (Italie) (association amicale du RocceRé (131))

Pour ce qui est du continent américain, beaucoup d'œuvres (pétroglyphes ou artéfacts) représentent ou sont composés de champignons (pendentif en or de style Darién par exemple, ou encore les 9 statuettes maya à sommet de tête fongiformes (133)). Cependant peu d'identifications spécifiques d'*A. muscaria* n'y sont évoquées, et il est souvent autant possible que les champignons à psilocybins soient représentés. Ces deux classes fongiques ont été utilisées (notamment pour les Ojibwés, autochtones du nord de l'Amérique, selon Lowy (115) et Wasson (114)). Dans la culture mésoaméricaine, deux masques ont été interprétés comme des représentations de la folie engendrée par *A. muscaria*, l'un remplaçant les yeux directement par des carpophores entiers, et l'autre étant un visage double face avec le côté gauche ayant les traits morphologiques du champignons (chapeau avec des points dessus en guise de haut de forme, et stipe en guise du nez) (fig 6-7¹⁹ dans l'étude, respectivement culture náhuatl et maya in (134)²⁰, (135)¹⁹). De Borhegyi y présente également un portrait en céramique de la culture Moche péruvienne datant d'entre 100 et 600 AEC (ère préclassique), où l'on peut y apercevoir très clairement trois formes fongiques, dont deux, peintes de tâches. Une statuette en céramique de culture Capacha a été retrouvée (dans l'État de Jalisco, au Mexique), représentant un homme assis sous une amanite tue-mouches. Les tâches y sont clairement visibles (in (134)¹⁹, musée de Guatamalajara). On y verrait le sentiment d'extase, représenté par les traits du visage et par la position des bras.

Une statuette Purépéchas représentant l'amanite tue-mouches au stade bouton a également été retrouvée. On peut y discerner deux faces, même si elle est sphéroïde. Un des deux côtés est analysé comme possédant les traits d'un crâne (tête de mort), ce qui pourrait représenter les effets neurotropes (voir Figure 26 ci-contre (134)). Ces deux statuettes dateraient d'entre 400 et 1000 AEC.

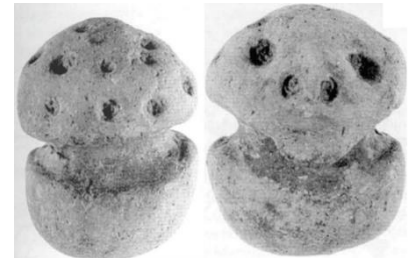


Figure 26 - Statuette Purépéchas (Pátzcuaro, Michoacán, au Mexique) (134)

Enfin, les pétroglyphes les plus anciens sur lesquelles on peut s'imaginer des champignons se retrouvent dans le désert du Sahara où ce style de pétroglyphes nommé « têtes rondes » / « round heads » daterait de 7000 à 9500 AEC. Ceci correspond à une époque du « Sahara vert » (végétation de type savane). Le site de Tassili n'Ajjer en Algérie est le point central de ce style (découverte en 1950) mais d'autres exemples existent en Lybie, au Tchad, au Niger et un peu moins en Égypte (136). Le style round heads est le plus fantaisiste des arts rupestres du Sahara et représente les humains et la nature dans diverses situations et avec une grande précision. Des champignons sont facilement identifiables sur un grand nombre de peintures, à Tassili mais également sur d'autres sites voisins. Deux photographies de deux œuvres désormais très connues sont présentées en Figure 27 et Figure 28 (respectivement des sites Matalen-Amazar et Tin-Tazarift de Tassili, images extraites de (137)). La première représente un anthropomorphe masqué (sûrement un masque de bouqueton selon Lajoux (137)). Ce personnage est recouvert entièrement de champignons. La deuxième figure, des anthropomorphes à tête fongiforme semblent danser avec un champignon à la main. Ces dessins fongiformes ont été d'abord interprétés comme des plantes, des fleurs puis des champignons (136). Il est maintenant plus raisonnable de penser que cette espèce était par contre du genre *Psilocybe*

¹⁹ Images non intégrées pour droit d'auteur.

²⁰ Cette étude existe seulement en langue originale (espagnol). La traduction a donc été réalisée par un logiciel et il peut comporter des erreurs, cependant, ici ce sont surtout les images issues de la collection des De Borhegyi qui nous intéressent.

(*P. marei*) et non du genre *Amanita* (138), qui aurait été présents dans la savane du Sahara. Ceci reste la preuve indirecte la plus ancienne de l'utilisation de champignons hallucinogènes au monde.



Figure 27 - Peinture rupestre de 80cm de haut, d'un anthropomorphe. - Site de Matalen-Amalzar (137)



Figure 28 - Peinture rupestre - 3 des 5 personnages représentés. - Site de Tin-Tazarift (137)

Rappelons finalement que toutes ces énigmes ne figurent en rien de preuves d'utilisation d'*A. muscaria*, et que les associations d'idées entre chamanisme et art rupestre étant grandissantes (et très controversées) (139), ce n'est pas pour ça qu'elles sont véridiques. Une démarche scientifique en amont est nécessaire (140).

2.3 Théories d'utilisation dans les religions.

La facette mystique de l'amanite tue-mouches y est exacerbée dans ce chapitre. De nombreuses théories ont vu le jour, certaines basées sur des faits historiques, d'autres sur des associations d'idées ou d'images. Malheureusement, l'ensemble de ces théories se retrouve difficilement vérifiables, par manque de données archéologiques ou littéraires. Mais cela n'empêche que de gros travaux ont été réalisés pour essayer de convaincre de sa présence au cœur même des rites religieux les plus connus. La plupart des théories initiales ont été critiquées, contredites et mitigées par d'autres auteurs. Ici, nous nous concentrerons sur les théories initiales.

2.3.1 Hindouisme

Le Rig Veda, le texte le plus ancien livre retrouvé de la littérature indienne et celui sur lequel s'est basée la construction de l'hindouisme, comprend une collection d'hymnes et de versets religieux en sanskrit ancien et remonte à l'Inde antique. (141). Il a été rédigé par les Aryens (indo-iraniens), un peuple qui venait du Nord-Ouest et qui s'est installé en Afghanistan et dans la vallée de l'Indus il y a presque 4000 ans. Ce peuple était un peuple de combattants, agriculteurs et exploitants de bétails. Leur langue était l'Indo-Européen, que l'on nomme langue Védique, langue mère du Sanskrit (une

langue qui est née collatéralement à notre langue européenne, utilisée uniquement pour la liturgie et réservée à certains savants).

Le Rig Veda est considéré comme le plus ancien des quatre Vedas, qui sont les textes fondamentaux de l'hindouisme. Il est composé de 1 028 hymnes répartis en 10 mandalas (livres), et il contient des prières, des louanges, des incantations et des descriptions rituelles qui étaient utilisées lors des cérémonies religieuses de l'Inde ancienne. Il aborde divers aspects de la spiritualité, de la cosmologie, de la mythologie et de la vie quotidienne à cette époque.

Parmi les hymnes, une centaine mentionnent Soma, une divinité vénérée. Soma était une divinité étrange (selon un point de vue moderne), car référé également comme une plante, pressée, préparée et ingérée par des membres religieux. Ils vénéraient donc la divinité mais également la plante, correspondant à la divinité. Comme le dit Wasson (85), c'est l'une des très rares plantes à avoir été élevée au rang de divinité dans l'histoire de l'humanité. Dans les autres cultures, on vénère souvent l'esprit de la plante, ou la plante qu'un Dieu nous a accordé. Ici c'est une plante-Dieu.

Beaucoup de théories ont été émises pour élucider quelle plante serait associée à ce personnage et utilisée pour la boisson éponyme. Les efforts pour identifier le Soma ont débuté parmi les orientalistes et les botanistes à la fin du XVIIIème siècle, qui ont avancé plusieurs candidats (de plantes poussant il y a 3500 ans), depuis lors, notamment *Sarcostemma viminalis*, *Sarcostemma acidum* (anciennement *Asclepias acida*), le cannabis, différentes plantes du genre *Ephedra* (stimulantes adrénérgiques), *Amanita muscaria* et le *Peganum harmala* (IMAOB). Le débat a gagné en vigueur après que Wasson ait proposé l'amanite tue-mouches comme alternative en 1968, et les chercheurs se sont ensuite divisés entre ceux qui croient que la plante originale était psychédélique et ceux qui croient qu'elle était un stimulant (in (142)).

Wasson y compare l'usage sibérien et la littérature des autres pays aux écritures du Rig Veda (85). Le livre aborde les effets psychologiques et spirituels du Soma, en se basant sur les récits de ceux qui l'ont consommé et en décrivant leurs expériences mystiques. Parmi les théories néo-chamaniques, ou plutôt (nous nous permettrons ce néologisme) entheogénistes, les arguments de Wasson sont ceux qui combinent le plus rigueur scientifique et postulats sacro-centrés. Après analyse du texte sacré, Wasson émet les hypothèses suivantes :

- Le soma était une substance non alcoolique.
- Il ne présentait ni feuilles, ni racines, ni fruits, ni branches, ni tiges.
- Il ne poussait que tout en haut de la montagne selon le Rig Veda. Aucun autre endroit ne serait mentionné. Wasson mentionne qu'en Inde, les conifères et les bouleaux ne poussent qu'entre 2500 et 5000m d'altitude.
- Le Soma pouvait être administré sous deux formes. Une première, une administration dite directe, où la plante est ingérée ou son jus est ingéré sans passage par d'autres organismes. Une seconde, par l'ingestion d'urine d'une personne ayant déjà reçu le Soma sous sa première forme. Cette analyse se base sur une lecture et interprétation différente des textes védiques que celles proposés jusqu'alors.

Ainsi, Wasson compare les différentes préparations du Soma et découpe sa préparation en 3 filtres (ou méthodes) nécessaires pour obtenir le Soma, celui qui, bien préparé, mène à une expérience extatique. Il mène en parallèle son association d'idées avec l'utilisation traditionnelle qui en est faite de l'amanite tue-mouches (2.4.1 Sibérie).

- Un premier filtre, le filtre céleste, solaire, captant l'énergie du ciel à travers la plante. Ici cela correspondrait au séchage nécessaire du champignon observé.

- Un deuxième filtre, cette fois-ci physique. Après l'extraction de la substantifique moelle du Soma grâce à une pression mécanique, les broyats sont ensuite filtrés grâce à un filtre en laine.
- Un troisième filtre, clarifiant, purifiant. Ici pour Wasson c'est un passage à travers un précédent organisme qui purifie le Soma, les préservant des propriétés nauséuses et purgatives initiales.

Ainsi, pour Wasson, l'amanite tue-mouches possède les propriétés adéquates pour être éligible en tant que Soma des Aryens.

2.3.2 Christianisme.

Lors de la séance de la Société Mycologique de France qui s'est tenue le 6 octobre 1910, une photographie d'une fresque romane provenant d'une chapelle datant de 1291, ayant appartenu à l'Abbaye de Plaincourault, située dans l'Indre, a été présentée. Elle représenterait la scène de la tentation dans le jardin d'Éden (voir Figure 29 – (85)). Un membre de la Société a émis l'association d'image avec *A. muscaria*. Ce fût la première association d'image entre le christianisme et l'amanite tue-mouches.

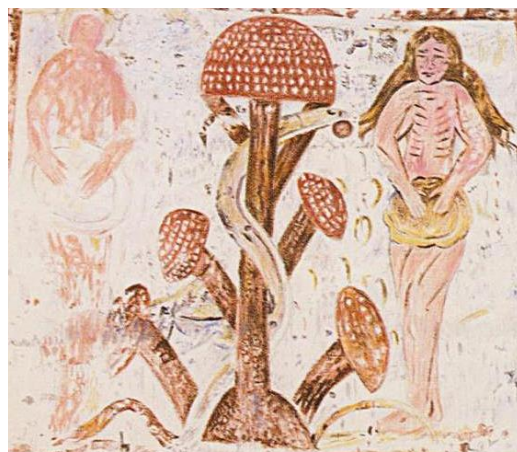


Figure 29 - Fresque de la chapelle de Plaincourault - Méridien, Indre (85).

J. Allegro (143) a ensuite émis une théorie en 1970, selon laquelle le christianisme aurait été fondé sur un culte de la fertilité, pratiquant l'ingestion cérémonielle d'*A. muscaria*. Allegro se base sur une analyse philologique des textes anciens et reprend les théories archéologiques et ethnobotaniques (voir chapitre 2.4 Utilisation traditionnelle chez les peuples) pour étayer ses propos sur les utilisations de l'amanite tue-mouches reportées. Selon lui, les expériences mystiques induites par « le Fils de Dieu » / « Jesus-fungus » ont joué un rôle central dans la formation des croyances religieuses et que champignon sacré était utilisé dans les cultes anciens pour le Dieu de la fertilité. Ainsi, par exemple, les formes retrouvées dans certains sanctuaires, la couleur caractéristique de l'amanite tue-mouches représentant le soleil, sa forme phallique ou d'œuf représentant la fertilité. *A. pantherina* est également référencée, Jésus étant appelé dans un texte juif « Fils de la Panthère », selon ses analyses. Enfin, l'analogie de la mort et de la résurrection du christ ont été analysées comme une mort et une résurrection spirituelle, l'amanite tue-mouches offrant un moyen de régénération spirituelle.

Enfin l'auteur suggère que les textes religieux, y compris la Bible, contiennent des codes et des symboles liés à l'utilisation des champignons hallucinogènes. Il interprète certaines histoires bibliques comme des allégories des expériences psychédéliques.

De nombreuses théories ont ensuite suivies ce fil, et actuellement de nombreuses associations d'images sont faites dans les arts religieux entre toute structure fongiforme et les entheogènes fongiques tel qu'*A. muscaria* et les *Psilocybes spp.* Le livre d'Allegro a probablement plus que tout autre contribué à attirer l'attention du grand public sur les propriétés psychotropes d'*A. muscaria* (144).

2.3.3 Autres croyances

- A. Puharich, chirurgien médecin pour l'armée américaine, a travaillé dans les années 1950-1960 sur un programme explorant les capacités extrasensorielles de personnes dites « sensibles », ainsi qu'aux moyens de l'induire par différentes méthodes. Puharich a passé de nombreuses années à tester les capacités télépathiques, pré-cognitives et extrasensorielles sur des sujets volontaires. En 1959 (145), il publie son livre, avec comme théorie l'utilisation d'*A. muscaria* dans les rituels sacrés de l'Égypte ancienne. Ses arguments se basent sur des analyses de hiéroglyphes produites par un de ses patient (ainsi que ses actions sous tranche) ne connaissant nullement la culture égyptienne. Cette piste l'a emmené à étudier plus profondément les croyances égyptiennes, notamment le culte de Râ. Une étude a été menée quant à l'utilisation d'*A. muscaria*, chez lui-même et ses patients. Il est intéressant de noter, par exemple, que parmi les 35 sujets non sensibles ayant reçus l'administration d'*A. muscaria*²¹ (sûrement var. *guessowii*), 1 a particulièrement ressenti un goût désagréable dans la bouche le lendemain, et les odeurs étaient difficiles à supporter.
 - Ses conclusions sont qu'une tranche peut être induite avec *A. muscaria*, et que les sujets sensibles pourraient développer leurs capacités extrasensorielles durant l'intoxication. Différentes analyses archéologiques présentent également des associations d'images de représentations fongiques (picturales ou dans les symboles hiéroglyphes). L'exemple sibérien est encore évoqué. Enfin, l'hypothèse de Puharich est que les idées que les humains reçoivent seraient des substances à part entière qui leur parviendrait, non auto-crées. Ainsi, le « centre mobile de conscience » d'une personne lui permettrait d'aller piocher des informations dans le monde et revenir dans le corps physique, ce processus pouvant largement être étudié par le biais d'expériences scientifique, si tant est qu'elles dépassent les barrières des paradigmes actuels.
- Sur des arguments similaires aux précédents dans les autres religions, une théorie de l'utilisation d'*A. muscaria* chez les siddhas bouddhistes comme moyen d'atteindre l'illumination (146,147). Hajicek-Dobberstein y décrit également la similarité avec les légendes d'Odin dans la mythologie païenne germanique. Pour l'auteur, dans le mythe d'Odin, le fait qu'il soit décrit comme ayant l'œil de l'omniscience, soit associé à l'arbre sacré, l'élixir sacré, et les corbeaux (*A. muscaria* est utilisée comme nourriture dans un pain nommé « pain des corbeaux ») indiquent qu'Odin a atteint l'omniscience grâce à *A. muscaria*.
 - Elle a également été interprétée sur des figures de croyance bouddhistes (148).
- Récemment, une théorie a été émise (149) sur la représentation de Buraq, une créature céleste mythique dans la tradition islamique, dans une illustration du Timurid (XV^{ème} siècle). Pour l'auteur, Buraq représenterait *A. muscaria*. Sur l'illustration, il porte le prophète Muhammad sur son dos pendant le voyage nocturne, et possède un corps rougeâtre avec des taches blanches.
- Une théorie a été exprimée sur la qualification d'*A. muscaria* comme composant principal de l'ambrosie, boisson nourricière des Dieux de l'Olympe, conférant l'immortalité à quiconque se l'administre, utilisée par les centaures pour honorer Dionysos dans la mythologie grecque (in (150,151)).
 - M. Hoffman présente également la thèse indiquant que le culte pour Mithras (Zoroastrisme et Mithraïsme – Antiquité) était un culte fongique. Pour les auteurs, *A. muscaria* était utilisée dans les cultes secrets liés à Mithras (151). Ainsi, puisque le christianisme serait

²¹ Il est difficile de comprendre le moyen d'administration. Tout d'abord, Puharich dit qu'ils ont utilisé des préparations entièrement réalisées à partir des squamules et de la cuticule, puis il dit qu'ils ont ingéré le champignon en le mâchant. À partir de ses deux phrases nous pouvons émettre l'hypothèse que les sujets n'ont ingéré que la cuticule et les squamules. Sûrement non-séchées (pas de détail). Le dosage était minimal selon Puharich.

- basé sur des fondations mithraïques d'après eux, il aurait repris des idéologies et des cultures de cette croyance, par exemple le culte pour le soleil (que l'on retrouve avec les auréoles autour des visages des personnages sacrés). Les auteurs réalisent même une association d'image avec la représentation des droits de l'homme et du citoyen française où ils aperçoivent une amanite tue-mouches.
- Les Japonais avaient deux noms pour l'*Amanita muscaria* : beni-tengu-take et hai-tori-take. Hai-tori se traduit littéralement par "tueur de mouches". Après avoir réalisé le potentiel d'*A. muscaria* à tuer les mouches ils l'utilisèrent en infusion dans du lait comme insecticide. "Take" signifie "champignon" ou "fungus" (152). Beni-tengu-take, traduit littéralement comme le champignon tengu au long nez, est ancré dans la culture japonaise. Les trois espèces psychoactives d'*Amanita* de la mycoflore japonaise sont incluses dans le taxon tengu take, champignon tengu (*A. pantherina* est nommée « tengu-take », et *A. strobiliformis* « ibo-tengu-take ») (150).
 - o Les tengus sont des créatures fantastiques du folklore asiatique (religion Shinto – voir Figure 30 (153)). Ils sont généralement invisibles à l'humain mais peuvent lui apparaître s'ils le souhaitent et seraient responsable de beaucoup de leurs maux. Selon Räscher, Le tengu est l'esprit de beni-tengu-take et est l'une des figures les plus populaires de la mythologie et du folklore japonais (in (150)). Les tengus peuvent apparaître sous diverses formes. Parfois, ils sont considérés comme des chamanes transformés. On dit parfois qu'il n'y a qu'un seul tengu ; d'autres rapports parlent de nombreux tengus, qui ont même un roi. Les tengus sont parfois perçus comme des dieux et d'autres fois comme des démons, mais ils sont généralement considérés comme des kami (divinités). Les tengus peuvent changer de forme, voler, se rendre invisibles et créer des phénomènes. Les tengus mâles, qui ont une peau rouge vif et un nez phallique, sont considérés comme des trompeurs et des démons sexuels, mais aussi comme des bienfaiteurs et des protecteurs. Des sanctuaires de montagne ont été érigés en leur honneur (voir Figure 30). Les dents de requins fossiles sont considérées comme leurs griffes et sont conservées comme des reliques. Bien qu'ils soient normalement invisibles, les tengus se révèlent sous forme de spectres ou parlent à travers la bouche des personnes qu'ils ont possédées. Les Japonais qui priaient sur les sommets des montagnes et dans les sanctuaires de montagne tomberaient selon la légende dans des états de possession ; lorsqu'ils sont possédés, ils prêtent leurs voix aux tengus et profèrent des prophéties (in (150)). Les tengus sont connus pour leur soif illimitée de saké, c'est pourquoi on conseille aux gens de leur offrir cette boisson. Ils maîtrisent également le combat à l'épée. Ils enlèvent parfois des enfants ou des jeunes et leur enseignent le combat à l'épée ou leur transmettent d'autres connaissances. Les gens font des offrandes aux tengus afin qu'ils les protègent et leur transmettent la sagesse de la nature. Leur nature malicieuse fait penser à l'esprit de l'amanite tue-mouches (150).
 - Phipps (152), lors de son observation ethnomycologique (voir chapitre 2.4.2.2 Japon), après avoir relevé l'utilisation sous forme de teinture émet l'idée qu'il est possible que les moines Yamabushi aient une pratique similaire de consommer une teinture alcoolique d'*Amanita muscaria* lors de leur rituel du feu Goma. Earhart aurait noté dans ses observations du rituel Goma que ces moines buaient une boisson alcoolisée qui provoquait une sensation de vol, sans donner la composition. Le rituel du feu Goma du Japon pourrait avoir des origines linguistiques similaires du feu Soma dans le Rig-Veda. Cela pourrait donner une piste pour les futures recherches sur le Soma.



Figure 30 - Autel portatif (Tengu mikoshi) représentant un tengu, protecteur de Beppu (préfecture d'Oita, Japon) (153)

- La comparaison entre l'amanite tue-mouches et le Père-Noël est également récurrente. Il possède des habits rouges et blancs, des rennes qui volent.
- Bien d'autres théories existent.

2.4 Utilisation traditionnelle chez les peuples

Les études ethnologiques nommant l'utilisation traditionnelle de l'amanite tue-mouches ont débutées dans les années 1650 en Sibérie (peuple Khanty – G.F. Müller in (154) et (85)). Mais c'est à partir des années 1900 que les relevés ethnographiques se sont démultipliés, en faisant l'aire géographique la plus documentée au niveau du chamanisme (voir concept au chapitre 2.5.1 Usage sacré), c'est pourquoi elle y sera ici la plus détaillée. La tue-mouches a pu être ensuite observée un peu partout dans le monde. Cette partie recensera donc majoritairement des relevés ethnographiques, sans en modifier les données apportées, nous permettant de comprendre l'évolution historique du savoir littéraire des peuples sur l'utilisation de l'amanite tue-mouches. Ensuite, nous les comparerons aux données actuelles générées par la science, en émettant quelques hypothèses chez les deux camps.

2.4.1 Sibérie

L'histoire de l'utilisation traditionnelle de l'amanite tue-mouches est longue et diffuse en Sibérie. À travers un nombre incalculable de relevés ethnographique, elle s'est étoffée au fil des siècles et un certain nombre de mystères ont été résolus et le concept de chamanisme des pays occidentaux s'est précisé (155). Les peuples autochtones de Sibérie représentent 1,6 à 1,8 M d'habitants, soit 1/20^{ème} de la population sibérienne. Il existe plus d'une centaine de groupes ethniques identifiés sur l'ensemble du territoire, les plus importants démographiquement étant les Yakuts (465000 en Russie – Est), les Buryats (460000 en Russie – frontière Montgolie) et les Tuvans (295 000 en Russie – frontière Montgolie) (voir carte Figure 31 (156)). Ces peuples ne sont pas restreints à la Russie et ont formé des diasporas. Dans cette partie sont exposés les peuples, qu'ils soient purement Russes ou non (par exemple les Toungouses sont aussi en Chine car non délimités par les frontières nationales).

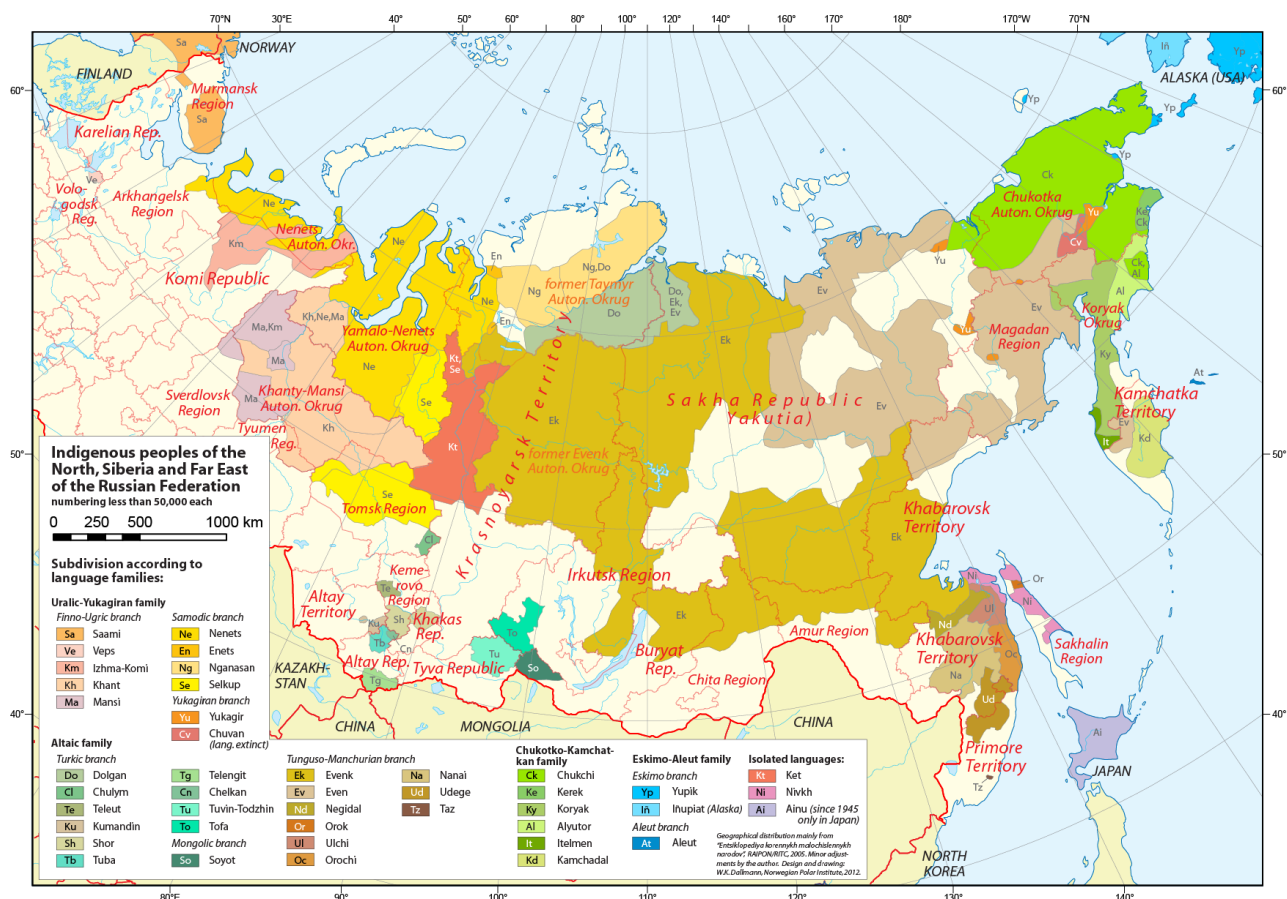


Figure 31 – Carte actuelle de distribution des principaux peuples autochtones sibériens (156)

Les premières vraies descriptions détaillées de l'amanite tue-mouches comme narcotique et hallucinogène ont été réalisées lors de la deuxième expédition du Kamtchatka (Great Northern Expedition), entre 1733 et 1743, dont les explorateurs ont décrit son utilisation chez les peuples Koryak, Itelmen, Khanty et Mansi (S.P. Krasheninnikov, G. Steller, J. Lindenau in (157)²² et (85)). Elle pouvait être consommée à jeun, crue ou séchée (souvent entièrement avalée sans mâcher), ou trempée dans du moût (non fermenté) d'épilobe (*Epilobium angustifolium*) qui lui était bu. La consommation d'urine de personnes s'en ayant préalablement administré était d'ailleurs répandue avec le respect d'une certaine hiérarchie sociale, selon J. Lindenau (in (157)), la décrivant chez les Koryaks comme un régal pour les riches et l'urine comme restes pour les pauvres, enivrés alors plus que la personne intoxiquée initialement (voir chapitre 2.6.3 Urine). S.P. Krasheninnikov (in (85,157)) a noté deux paliers d'intoxication chez les autochtones de Kamtchatka en fonction de la dose. Les personnes intoxiquées sont selon lui sujettes à des visions diverses, terrifiantes ou heureuses, selon les différences de tempérament, à cause desquelles certains sautent, d'autres dansent, d'autres encore pleurent et souffrent de grandes terreurs, tandis que certains peuvent considérer qu'une petite fissure est aussi large qu'une porte, et qu'un baquet d'eau est aussi profond que la mer. Mais cela ne s'applique qu'à ceux qui en abusent, alors que ceux qui en consomment une petite quantité éprouvent une sensation de légèreté extraordinaire, de joie, de courage et de bien-être énergétique, comme les Turcs l'éprouvent, dit-on, lorsqu'ils ont consommé de l'opium. À noter également que l'ensemble des interrogés par Krasheninnikov ont affirmé que toutes leurs actions extravagantes lors de l'intoxication étaient réalisées sur les ordres de *mukhomor* (amanite tue-mouches en russe). Il prévient d'ailleurs sur des actes tellement insensés auto-infligés qu'ils en ont pu causer la mort

²² Cette étude existe seulement en langue originale (russe). La traduction a donc été réalisée par un logiciel et il peut comporter des erreurs, surtout dans les interprétations et concepts.

des personnes sous son emprise. C'est le premier ethnographe à rapporter la personnification du champignon.

C'est la première fois qu'une étude ethnologique tente d'expliquer les mécanismes d'action de l'amanite tue-mouches et les symptômes. Par exemple, le naturaliste et médecin Georg Steller, découvreur de nombreuses plantes médicinales en Sibérie, expliquait ainsi l'effet excitant sur les habitants du nord de la côte, ne notant pas d'accélération du pouls ou tout signe d'excitation sanguine. Pour lui ce poison agirait plutôt sur les nerfs, car après la consommation du champignon, les nerfs se relâchent (Lukina in (157)). Les peuples sibériens apprécient particulièrement l'amanite tue-mouches, *ghugakop* en Itelmen, *porj* en Chukchi, *pa:ŋχ* et *pə:ŋχ* en Mansi (158). Ce champignon est de grande valeur marchande dans l'extrême Est (85). Dans les colonies russes, l'habitude de consommation a été perdue depuis longtemps. Cependant, autour du Tigil et autour de la frontière Koryak l'habitude y vis toujours. Les champignons sont séchés, puis avalés en gros morceaux sans les mâcher, avec de l'eau. Au bout d'une demi-heure l'intoxiqué devient soûl et fou, et a toute sortes d'hallucinations bizarres. Les Koryaks et Yukagirs sont encore plus addicts à ces champignons, à point tel qu'ils en achèteraient aux Russes. Et pour ceux ne pouvant se permettre son coût élevé, ils boiraient l'urine de ceux en ayant avalé, devenant autant soûls voire plus délirants, l'urine ayant cet effet jusqu'au 4^{ème} ou 5^{ème} homme. Et enfin, toujours selon Steller, quand un Koryak rencontre un renne ayant mangé des amanites tue-mouches, il l'attache pour attendre la diminution des effets s'il veut le manger sans s'intoxiquer. Si cependant il tuait l'animal quand il est encore ivre ou endormis, alors l'ensemble des personnes le mangeant seraient intoxiquées de la même manière que s'ils avaient directement mangé le champignon.

Un autre grand ethnologue fût W. Bogoras qui décrit avec détails dans ses mémoires les habitudes de vie, les vêtements, les outils, les coutumes et les mythologies du peuple Chukchi (également des Eskimos et des Koryaks), allant des tatouages faciaux, au contes et chansons, en passant par l'organisation familiale. Il est le premier à décrire précisément la croyance liée à *A. muscaria* (1904-1909 (121,122)). Ainsi pour lui, *w'apak* (littéralement tue-mouches en Chukchi) est présente surtout dans les tribus qui sont proches de forêts (Koryak et Chukchi de la mer de Béring). Les natifs russianisés d'Anadyr ont quasiment totalement abandonné son usage, considéré après l'invasion comme un stimulant honteux pour les chrétiens, et ils ont réalisé ses dangers, pouvant causer la mort pour une personne non habituée. Son usage a également diminué chez les Kamchadal du Nord et les Koryak proches de la mer (nord de Kamchatka), mais qui continuent sa récolte pour la vente. L'amanite pousse en quantité limitée, elle est donc consommée de manière même. Elle est souvent séchée, et attachée par lot de 3 carpophores, l'équivalent d'une dose moyenne (dose faible pour certains natifs). Pour la consommation, les champignons sont d'abord déchirés en petits morceaux, puis mâchés un à un et avalés avec un peu d'eau. Chez les Koryaks la femme peut prémâcher pour son mari.

Selon Bogoras, les symptômes sont similaires à l'opium ou au haschich. Ils apparaissent d'un coup, après 15 min. Habituellement, la personne reste éveillée, mais si elle s'endort, les habitants disent que la dose sera plus efficace et que si elle se réveille après peu de temps, elle sera plus complètement sous son influence. Il y aurait 3 phases à l'intoxication, qui sont souvent entremêlées :

- Une première phase d'excitation agréable, avec une de plus grandes agilité et force, et de la jovialité. La teinte du visage peut s'assombrir, les muscles faciaux peuvent se crispier, les yeux sont tantôt contractés tantôt presque sortir des orbites, la bouche peut grimacer, se contracter ou s'élargir en un large sourire.
- Une seconde phase avec des flashes lumineux, peu après l'intoxication, surtout discernable chez les mangeurs invétérés âgés. La personne entend durant cette phase des voix lui demandant

de réaliser des actions diverses, elle peut voir ou entendre les esprits de l'amanite tue-mouches et leur parler. Les objets environnants sont toujours reconnus, mais sont capables de répondre à des paroles. Toute chose apparaît augmentée en taille. Par exemple, en entrant dans une pièce pour éviter un objet, les jambes peuvent se lever démesurément haut, ou prendre un couteau nécessiterait deux mains à cause de sa taille démesurée. L'auteur a pu voir également des actions comparables à l'apparence macroscopique des esprits du champignon, tel qu'imiter son comportement fongique (éclosion, épanouissement...). Les esprits n'auraient pas de tête ou jambes mais un corps bien cylindrique qui bouge rapidement. Cette action peut également être représentée par l'intoxiqué. Les esprits adorent faire des blagues des gens sous leur influence, leur demandant pour commencer de leur faire hommage ou aux objets, aux paysages, aux rivières, à la lune etc. Les esprits répondent que cette obéissance est pour protéger l'homme d'un danger ou de son vieillissement. Toutes ses actions insensées en font rire la personne après intoxication.

- Une troisième phase où la personne n'est plus consciente de ce qui l'entoure, mais reste active, que les actes soient censés ou non. Pendant cette période, les esprits l'emmènent dans différents mondes et lui montrent des paysages et des peuples étranges. Il s'ensuit un lourd sommeil de plusieurs heures où la personne est inréveillable.

Au réveil, il s'ensuit une faiblesse générale et de fortes céphalées, des nausées, avec souvent des vomissements violents. L'état d'ivresse peut être renouvelé par un seul champignon. Ainsi, les mangeurs invétérés entretiennent leur ivresse jour après jour.

Selon Bogoras, boire l'urine d'une personne récemment intoxiquée produit le même effet, en moindre mesure, que l'ingestion du champignon. La passion pour l'ivresse devient alors si forte que les gens ont souvent recours à cette méthode lorsque les stocks viennent à manquer, qu'ils peuvent rajouter à leur tasse de thé ordinaire.

Malgré les controverses sur son livre et son discours orienté, en 1968, G. Wasson y propose une compilation des recueils de l'utilisation de l'amanite tue-mouches chez les peuples de Sibérie et en Europe en rassemblant les travaux de précédents auteurs et des textes de littérature (85). Notamment, par exemple, les travaux de botanie de G. von Langsdorf en 1809, démontrant à quel point les Kamchadals connaissent la nature, sa flore et sa fonge. L'amanite tue-mouches, que les occidentaux voient comme un poison, est autant utilisée comme intoxicant que le vin, les spiritueux ou l'opium. Il y décrit brièvement une variété d'*A. muscaria* (nommée var. *camtschatica*) dont il manque d'observations à l'état frais pour vraiment la décrire [désormais classifiée normalement *A. muscaria* var. *muscaria*]. Les tue-mouches poussent partout à Kamtchatka, dans les forêts de frêne ou dans les plaines. Les Kamchadals les cueillent durant les mois les plus chauds de juillet à août, qui maintiennent que les plus narcotiques sont celles ayant séché sur terre, alors que les plus fraîches et humides le sont moins. Les petits spécimens sont également plus forts. Après la russianisation, les Kamchadals ont privilégié la vodka, laissant au Koryak cette habitude de consommation, avec lesquels ils les troquent. Les Koryaks préfèrent grandement l'amanite tue-mouches à la vodka russe, un homme ne souffrant pas de maux de tête ou autres symptômes après l'intoxication. Elles sont habituellement séchées, puis avalées sans mâcher (considéré comme causant des troubles intestinaux). Ils peuvent être cuisinés frais et mangés dans des soupes ou des sauces, diminuant leur effet. Elles peuvent être trempées dans du jus de baies (*Vaccinium uliginosum* est dit le plus adapté, augmentant les effets de l'intoxication). Les effets peuvent varier chez un individu, parfois avoir un effet fort avec seulement un seul champignon, ou parfois ne rien sentir avec 12 ou 20. D'habitude, un gros carpophore ou deux petits suffisent à passer une agréable journée. Il est vrai, selon von Langsdorf, que dans des cas extrêmement rares (où personne ne se souvient pour en témoigner), une personne peut décéder par convulsions d'une consommation

extraordinairement large après 6 à 8 jours, cependant il n'est pas reporté qu'une consommation modérée ne produise le moindre effet secondaire néfaste post-intoxication. Les effets sont dits également être augmentés en buvant de larges quantités d'eau froide après ingestion. Ensuite von Langsdorf décrit les symptômes, avec notamment les spasmes musculaires (induisant des danses ou des mouvements récurrents), graduellement suivis par une sensation de voir des choses derrière son champ de vision, de la fatigue et le besoin de dormir. Parfois, et pour les plus grandes doses, un besoin urgent de vomir arrive ensuite, l'effet continuant et étant intensifié. L'intoxication ressemble à celle de l'alcool dans la façon de rendre inconscientes les personnes avec un sentiment de joie et rarement de la morosité. Les moins intoxiqués se sentent incroyablement légers, et sont plus compétents en adresse et en exercices physiques. Les nerfs sont très stimulés, ce qui produit des mouvements rapides et erratiques. Les muscles deviennent contrôlés par les nerfs inconsciemment et non plus la conscience du cerveau. Les maux d'estomacs causés par une grande consommation d'amanite tue-mouches doivent être traités par 2 à 3 cuillères de matière grasse. Inversement, certaines personnes de Kamtchatka boiraient du jus d'airelle (*Vaccinium uliginosum*) dans lequel a été infusé de l'amanite tue-mouche comme remède universel contre les maux gastriques, les coliques ou autres affection générales. Von Langsdorf est le premier à émettre l'hypothèse que la substance émise est inchangée dans les urines par les organes. Il émet enfin l'hypothèse que notre pharmacopée pourrait être enrichie d'un des plus efficace remède contre les paralysies ou les autres maladies des extrémités.

B. F. von Maydell (1893 in (85)) rajoute comme information chez les Koryaks que les effets semblent différer de l'opium dans les visions, qui ne sont alors pas de nature érotique. À l'inverse, ici le champignon produit seulement un sentiment de grand apaisement, des signes de bonheur, de la satisfaction et du bien-être. Ainsi, l'usage observé n'as pas démontré d'effet néfaste sur la santé ou sur les capacités mentales. Ceci étant probablement dû au fait que les Koryaks sont restreints au niveau des quantités. Il rajoute que les Chukchis ne sont pas friands de cet intoxicant et qu'ils en acquièrent que lorsqu'ils ne peuvent se procurer de l'alcool.

C. Hartwich (1911 in (85)), pharmacologiste, en décrit la toxicologie : c'est un champignon extrêmement toxique et la magnifique couleur rouge de son chapeau, avec ses verrues blanches fortement contrastées, attire parfois les inexpérimentés à le manger. De nombreuses morts attribuables à cette cause y auraient été rapportées. 4 champignons pourraient tuer un homme. En revanche, les moutons sembleraient y être immunisés. Les symptômes observés après une telle intoxication sont la nausée, les vomissements, la soif, les douleurs abdominales, les selles muqueuses et sanguinolentes, l'écoulement de salive et des évanouissements ; parfois, il y aurait aussi des états d'intoxication et de léthargie, une dilatation des pupilles avec une vision perturbée et même une cécité temporaire, des délires, des hallucinations, des discours incohérents, une cyanose (coloration bleue de la peau), des difficultés respiratoires, la perte de conscience et des crampes. La mort surviendrait après dix heures, ou parfois après huit. Une victime peut se rétablir après 5 à 24 heures. Son utilisation en médecine aurait toujours été insignifiante. Actuellement, il est utilisé comme stimulant uniquement en Sibérie, et sa zone d'utilisation est très vaste. Elle commence avec les Ostyaks, dont le territoire s'étend de l'Ob à l'Yenisei. De là, elle continue sans interruption jusqu'à la partie la plus orientale de l'Asie. Après les Ostyaks viennent les Samoyèdes et les Toungouses, puis les Yakuts, les Yukagirs, les Chukchis, les Koryaks et les Kamchadals. La zone d'utilisation de l'amanite tue-mouches ne s'étend probablement pas bien au sud du 60° degré de latitude nord à aucun point.

Ainsi, G. Wasson y résume et critique de nombreuses données ethnographiques parcourues à travers le chapitre sur la Sibérie. Nous pouvons en tirer quelques informations supplémentaires :

- Les témoignages insistent sur le fait que, proprement séchée, l'amanite tue-mouche ne procure pas d'effet néfaste.
- La tue-mouche est consommée seulement séchée, le plus souvent avalée entière sans mastication, macérée, ou parfois fumée. Le séchage est donc à l'essence du processus de transformation d'un toxique en narcotique.
- L'intoxication est différente qu'une intoxication alcoolique, caractérisée quand plus paisible, réconfortante. En règle générale aucune agressivité n'est reportée.
- La macropsie hallucinatoire est rapportée plusieurs fois.
- La force physique ressentie comme augmentée est rapportée plusieurs fois.
- La personnification d'*A. muscaria* est rapportée chez les peuples Koryaks, Kamchadal, et les orateurs des langues Khanty et Mansi. La personne intoxiquée entre dans le monde de petits peuples, parle avec eux, apprend ce qu'elle souhaite savoir. Parmi les orateurs du Khanty et du Mansi, elle est plus sacrée et y joue un rôle dans les mythes de la création, et doit être consommée seulement par un groupe de personnes y ayant le droit (chamanes par exemple).
- Beaucoup de relevés rapportent la récupération et l'administration orale d'urine d'un précédant intoxiqué. Peut-être (selon Wasson) que les éléments causant parfois les nausées, sont filtrés par l'urine.
- Les vomissements induits par les propriétés émétiques n'ont pas d'influence sur l'intoxication.
- L'amanite tue-mouche (*Amanita muscaria* L. Pers.) est le stupéfiant le plus couramment utilisé par les chamanes parmi les Koryaks, les Kamchadals, les Nentsys (Samoyèdes Yurak) et les Selkups (Samoyèdes Ostyak), ainsi que parmi les Khantys le long de l'Yenisei et de l'Irtysh.
- Wasson contredit grandement les informations sur la létalité du champignon par les nombreux autres relevés ethnographiques qui tendent à dire que le champignon ne tue pas, ou au minimum que 10 champignons sont létaux.

M. Saar (199), biologiste et mycologue, a publié en 1991 un article sur les diverses utilisations de l'amanite tue-mouche chez plusieurs peuples sibériens (Nenets, Yukagirs, Evenks, Evens, Chuvans, Komi, Nganasan, Enets, Selkups). Les données exposées par Saar sont les plus objectivement exposées et regroupent plusieurs précédentes études ethnographiques sur les différents peuples et ses travaux sur les Khantys²³. Selon elle, les différentes cultures animistes et chamanistes de la partie asiatique de l'ex-U.R.S.S. ont entretenu des relations différentes avec la tue-mouche. Dans certaines cultures, elle était considérée comme un objet spécial, un être surnaturel dont l'action ou l'influence pouvait être utilisée par l'homme dans ses intérêts particuliers, tandis que dans d'autres, elle ne faisait l'objet d'aucune attention. Deux grandes régions consomment de l'amanite tue-mouche en Sibérie, la première étant le nord de la Sibérie occidentale et la péninsule de Taïmyr [région orange sur la carte + partie blanche au-dessus adjacente], et la deuxième étant la région la partie extrême est de la Sibérie (vue précédemment). Selon elle, dans la partie occidentale la tue-mouche est réservée aux chamanes, tandis que tout le monde peut en consommer dans l'extrême Est. Des consommations épisodiques sont encore présentes en Sibérie occidentale, notamment chez les Khantys où elle était la plus présente dans le passé. Elle est toujours consommée par les peuples de l'extrême Est, qui dans cette région ont une idée similaire de la tue-mouche comme un être surnaturel.

Chez les Nenets de la forêt, les Selkups et les Kets, Saar décrit qu'elle était consommée seulement par les personnes ayant une relation avec la religion, que nous nommerons plutôt croyances, donc une prédisposition à celles-ci. Pour la plupart des autres peuples la consommation n'est pas restreinte à une classe sociale (Chukchis, Koryaks, Yukagirs, Itelmens, Chuvans, Eskimos).

²³ De nombreux relevés extraits de l'article sont des citations d'autres auteurs. Les citations ont gardé les guillemets mais les noms d'auteurs ne sont pas cités pour plus de clarté. Voir l'article pour plus de détails.

Chez les Nenets de la forêt, les Selkups et les Kets la consommation n'était pas obligatoire, et était utilisée seulement par certains chamanes et non dans tous les rites.

En général dans les peuples sibériens, les chamanes pouvant faire sans l'amanite tue-mouches étaient considérés plus puissants. Lorsqu'un membre ordinaire de la communauté réalisait une procédure sacrée, son sexe était généralement un paramètre important dans la réalisation de la procédure. L'amanite était consommée à différentes occasions, qui peuvent être divisées en 4 groupes : activités magiques et sacrées, récitation d'épopées, travail et effort physique, utilisation à but narcotique (voir chaque chapitre détaillé dans 2.5 Différentes utilisations).

Les stades de développements du champignon étaient également toujours importants quel que soit la région. Les petits spécimens non matures étaient considérés comme plus puissants. Ils étaient utilisés pour faciliter le travail, tandis que les spécimens plus gros et âgés se sont avérés plus pratiques pour induire des hallucinations ou un état similaire à l'alcool (Khantys, Nenets de la forêt, Chukotka, Kamtchatka). Les sages hommes des Nenets de la forêt ne consommaient que des champignons matures. Les petits corps fructifères sont également plus aptes à produire l'effet désiré : « Les gros champignons ne sont pas aussi obéissants que les petits, ils peuvent tromper ; les petits champignons sont plus puissants que les gros mais plus soumis ». Les spécimens les plus adaptés à l'homme ne doivent pas dépasser la taille de la main avec les doigts courbés (Khantys) en circonférence du chapeau. La taille générale varie de 2,54 cm à 15,24 cm (Itelmens).

La disposition du consommateur d'amanite tue-mouches est également importante. Elle fonctionne à deux niveaux. L'attitude envers l'amanite tue-mouches semble être d'une importance primordiale, dépendante de la culture du consommateur. C'est pourquoi les données obtenues à partir d'expérimentateurs ayant une mentalité européenne et de personnes ayant été intoxiquées par l'amanite tue-mouches diffèrent de celles provenant des cultures animistes-chamanistes. L'existence de l'attitude appropriée et la nécessité de la créer sont des caractéristiques essentielles reconnues également par les peuples consommant l'amanite tue-mouches. « Seul quelqu'un qui connaît l'origine de l'amanite tue-mouches peut la manger » avec des résultats favorables », mais s'il ne voit pas correctement les esprits du champignon lors de son intoxication, ils peuvent le tuer, ou il peut s'égarer dans l'obscurité » (Nenets de la forêt). L'autre niveau consiste à matérialiser son attitude envers l'amanite tue-mouches en disant ce qu'on en attend d'elle avant de la manger. Cet acte est connu dans les deux régions, il est effectué dans tous les cas de consommation d'amanite tue-mouches et ne peut être omis avant chaque événement individuel. « L'amanite tue-mouches doit toujours être informée (à voix haute ou en soi-même) de la raison de son utilisation » (Chukotka, Kamtchatka). « Avant de manger le champignon, l'homme récite sur lui certaines formules précises exprimant son souhait de voir l'avenir. Le souhait se réalisera alors dans son rêve » (Koryaks). « Si le magicien mange du champignon, cela a toujours une signification culturelle, ce qui est tout à fait naturel, car en mangeant, il se crée des aides pour lui-même » (Khantys, Mansis).

Enfin, des études de terrain sont toujours réalisées de nos jours en Sibérie, comme c'est le cas avec A. Barbier (160), qui présente son relevé ethnographique au sein des habitants de Tymlat (village Koryak, Kamtchatka). L'amanite tue-mouches (*v'apaq* en čukotko-koriak) y occupe une place centrale dans de nombreux aspects de la vie quotidienne locale, et non seulement à une vocation chamaniste. Elle serait en effet le seul champignon à usage médicinal dans cette région (usage corporel et émotionnel – voir chapitre 2.5.6 Usage médicinal). De plus, historiquement interdit de consommation aux femmes, *v'apaq* est aujourd'hui principalement ramassé, préparé et mangé par celles-ci. Selon Barbier, cette transformation drastique historique dans la division genrée du travail liée à l'amanite tue-mouches semble refléter certains changements actuels de la société russo-koriak.

Les cueilleurs de Tymlat (160) expliquent qu'une personne qui mangerait un chapeau (*šapka*) sans son pied (*noga*) se trouverait sans jambes au moment des hallucinations ; au contraire, manger un pied seul aurait pour conséquence de « perdre la tête » pendant la durée de l'expérience. Si l'une de ces parties était arrachée ou abîmée pendant la cueillette, le consommateur ferait la désagréable expérience de voir cette lésion apparaître sur lui-même. « Il faut prendre le pied et le chapeau en même temps, comme ça tu pousses comme une amanite tue-mouches entière ». Il faudrait également danser et chanter, faire quelque chose de joyeux, avant de ramasser les spécimens, car le champignon voit tout et garde tout en mémoire. Contrairement aux observations précédentes, l'auteur nous y montre des amanites séchées auprès d'un poêle, à une distance d'environ 70 cm - 1 m. La consommation n'est pas réservée à des chamanes ou des spécialistes. On parle de chamanisme hétérarchique, une forme égalitaire d'accès à l'invisible (161). Il n'existe d'ailleurs pas de chamanes à Tymlat. Une autre règle stricte de consommation est également observée, où *v'apaq* doit être consommée en couple, chacun avalant 2 spécimens (spécimens qui poussent en couples dans la toundra) et renouvelant l'opération ensemble si nécessaire. Si l'un s'endort avant, on ne se ressert pas. Ainsi, il est possible de se guider dans l'invisible, en se tenant la main au moment du début des hallucinations.

Enfin, Barbier distingue 7 voies principales induites par la consommation, qui peuvent se succéder ou s'entrelacer :

- Au début, la 1^{ère} voie, avec un sentiment de calme et de plénitude.
- Une 2^{ème} voie, plus euphorique, caractérisée par une inspiration mélodieuse et chorégraphique, avec parfois un sentiment de force physique décuplée.
- Une 3^{ème} voie, avec les déformations visuelles, avec notamment la macropsie ou micropsie, mais aussi sensorielles.
- Une 4^{ème} voie, avec des hallucinations multisensorielles plus prononcées, dirigeant l'ensemble de l'expérience dans une direction positive ou négative. C'est ici que les méthodes de récoltes et de préparations prennent tout leur sens, dirigeant la voie vers la façon dont a été traitée *v'apaq*.
- Une 5^{ème} voie, avec perte de contrôle. Le champignon peut alors s'adresser au consommateur, qui peut ou non répondre. *V'apaq* « ouvre tous les secrets » du consommateur, ouvrant la désinhibition des actions et donc des comportements pouvant être plus dangereux pour elles-mêmes selon sa personnalité.
- Une 6^{ème} voie, comme toutes les autres non obligatoire, avec la perception des êtres du passé, des ancêtres, des morts.
- Une 7^{ème} voie, avec l'endormissement, donnant lieu à des rêves immersifs et clairs.

L'idée n'est pas de contrôler ses hallucinations mais d'y laisser place.

2.4.2 Reste de l'Eurasie

Aucune trace ethnographique n'est retrouvée pour l'Europe de l'Ouest. Seuls les indices archéologiques peuvent nous aider à supposer son utilisation avant sa disparition. En Europe du Nord, son utilisation n'est démontrée qu'avec les légendes locales. Dans le reste de l'Asie, seule son utilisation au Japon a été présentée, détoxifiée surtout.

2.4.2.1 Europe du Nord

Un seul relevé ethnographique nous apporte des informations sur l'utilisation ultérieure de l'amanite tue-mouche dans les pays nordiques. T. Itkonen ((162)²⁴ et in (85)), qui a réalisé plusieurs expéditions chez les Samis (Nord de la Suède, Norvège et Finlande), émet la remarque qu'il est intéressant de constater que la tradition préservée par les Lapons de la région d'Inari raconte également que les sorciers lapons avaient consommé des amanites tue-mouches (avec sept taches). Il émet également l'hypothèse que le penchant vers l'hystérie, que l'on trouve chez presque tous les peuples primitifs de l'Eurasie septentrionale, a pu contribuer à l'émergence du chamanisme lui-même. Ainsi, elle ne doit plus être consommée depuis l'époque contemporaine (Itkonen l'aurait noté) mais elle perdure dans les traditions. Ainsi, Itkonen fait référence encore 2 autres fois à la tue-mouches (toujours utilisée par les chamanes seulement) dans son livre (162) :

- « Dans le passé, lorsqu'un sorcier était initié par un autre au chamanisme (*kāstāših*), celui-ci consommait les amanites tue-mouches à sept tâches fournies par son enseignant. Le maître conférait à son élève « l'esprit magique » (*nõaide-vuõï'gnâ*). L'initiation se déroulait de la manière suivante : le sorcier prélevait du sang de son doigt annulaire gauche et en enduisait ensuite la tête, les paumes des mains et les plantes des pieds de la personne concernée. Lors de l'application sur les mains, il disait : « Verse, verse du sang chaud », et lors du traitement des plantes des pieds : « Marche sur une terre étrangère », ce qui signifiait que l'esprit magique pouvait être envoyé aussi loin que possible. Une personne ainsi initiée se transformait également naturellement en sorcier ».
- « Petsamo s'est finalement avérée plus forte et a tué l'autre. Les *Renntierlappen* d'Inari rapportent l'existence de ce qu'ils appellent les « femmes de tambour » (*rum'b-āhkkùh*). Avant de commencer à utiliser le tambour de sorcellerie, elles consommaient des amanites tue-mouches. Le sorcier masculin n'avait pas de tambour du tout, il utilisait uniquement la force mentale, *vuoinâvūimī*. Les femmes de tambour étaient malveillantes, elles envoyaient des « actions maléfiques » aux gens et les tuaient soit de leur propre initiative, soit sur demande d'autres personnes ; elles avaient des *Stāllus* (esprits) comme messagers. Un sorcier ne pouvait pas baptiser une femme de tambour, ni inversement. Le sorcier accomplissait des rituels cultiques, tandis que la femme de tambour, en raison de sa nature pécheresse, ne le pouvait pas. Le sorcier "montait vivant au ciel", mais la femme de tambour était un « *ījā-beāl-ōlmoš* » (être du côté obscur) ; le sorcier et la femme de tambour évitaient même le chemin de l'autre ».

Une hypothèse de l'utilisation par les peuples nordiques vikings a été émise par S. Ödman en 1784 (in (85)). Les Berserkers vikings, des guerriers sanguinaires, brutaux entraient en rage pendant les combats pour devenir encore plus féroces. Ceci par le biais d'une sorte de transe, nommée *Berserka-gång*, où ils pouvaient combattre avec acharnement sans se fatiguer, mais devenait pratiquement fous, à n'en plus pouvoir discerner les ennemis des alliés. Ils étaient alors dépeints comme des bêtes sauvages. Ödman émet l'hypothèse que l'amanite tue-mouches était utilisée pour entrer dans cette rage. Celui-ci reprend les ethnographies de son époque à propos des Ostyaks, des Samoyés, et des Yukagirs sur leur utilisation et les symptômes associés, tels que le sentiment de force développée, et les 3 moyens d'administration communs : avaler le champignon en entier, le boire dans du jus d'épilobe, ou boire l'urine d'un intoxiqué. « Les personnes sobres en leur compagnie doivent souvent les surveiller pour s'assurer qu'ils ne se font pas de mal à eux-mêmes ou aux autres. Les délires durent 12 heures, plus ou moins ».

²⁴ Seuls les passages contenant « Fliegenpilze » ont été analysés et traduits de la langue allemande grâce à un logiciel.

F. Schübler (in (85)) a étayé ces propos en rajoutant que l'alcool n'aurait pas pu être utilisé pour entrer en rage, ne procurant pas les mêmes effets que ceux observés lors de cet état, dont les récits tracent des symptômes des symptômes toujours similaires. Une raison d'utilisation de l'amanite tue-mouches aurait pu être les fantasmes obtenus. De plus les similarités entre les symptômes d'intoxication et la rage sont nombreux.

H. Hildebrandsson rajoute en 1918 (in (85)) la seule hypothèse d'observation concrète de consommation d'amanite tue-mouches : « Selon les observations d'un officier du régiment de Värmland, l'amanite tue-mouches a également été utilisée à une date bien ultérieure pour susciter un esprit combatif. Au cours d'une avancée pendant la guerre de 1814, il a remarqué que certains hommes étaient pris de frénésie et avaient de l'écume à la bouche. Cela a été attribué, après enquête, à la cause précédemment mentionnée ».

Enfin, l'hypothèse actuelle la plus adoptée sur l'utilisation de psychotropes chez les Berserkers est plutôt en faveur des Solanacées que de l'amanite tue-mouches (163). Celles-ci procurent également des symptômes similaires à la *Berserka-gång*²⁵, étaient grandement présentes dans les pays nordiques (*Hyoscyamus niger*), et possèdent une longue histoire d'utilisation dans toute l'Europe.

2.4.2.2 Japon

Au Japon, l'amanite tue-mouches est toujours consommée détoxifiée en tant que nourriture (29,30,34), aucun relevé ethnographique ne mentionnant une utilisation psychotropique. On peut en trouver sur les marchés comme aliment simple ou comme aliment thérapeutique. Les méthodes de préparations traditionnelles ont été analysées (38). Elle peut être préparée soit en étant séchée, soit en étant ébouillantée (avec changement de l'eau de cuisson plusieurs fois), soit en étant préparée en saumure, soit en étant grillée sur des braises (sautées).

- Imazeki décrirait en 1973 (in (141)) l'utilisation détoxifiée d'*A. muscaria*. Les exemplaires sont récoltés et séchés, puis marinés dans de la saumure pendant environ 12 à 13 semaines, et rincés à plusieurs reprises avant d'être consommés comme nourriture.
- Une thèse ethnomycologique sur l'utilisation de l'amanite tue-mouches dans la ville de Sanada (préfecture de Nagano, au Japon), a été réalisée par A. Phipps en 2000 (152). C'est une ville de 11000 habitants dont seulement 22 % des habitants comptent sur l'agriculture. L'amanite tue-mouches ne pousse qu'à 1400m d'altitude dans les forêts de bouleaux (2 % de la ville). Très peu d'habitants ne connaissent sa préparation et sa consommation. Parmi ceux qui l'ont appris, beaucoup la consomme détoxifiée par le biais de trois moyens : conservée en saumure, grillée ou séchée. Une quatrième méthode, qui a été relevé lors d'un seul interrogatoire, consiste à la faire macérer dans de l'alcool. Les méthodes ne sont pas toutes aussi efficaces pour détoxifier, et elles sont utilisées pour différentes raisons. La plupart des personnes interrogées (121 au total) avaient ramassé leurs champignons et les avaient ramenés à une exposition organisée par la ville, pour une identification par des experts. Hommes et femmes pratiquaient les récoltes. Les tendances étaient plus à les ramasser au début de la période de fructification, et il n'y avait pas de discrimination des stades de fructification lors des récoltes (certains préféraient les spécimens âgés) (voir chapitre 2.6.5 Consommation détoxifiée pour les méthodes de préparations).

²⁵ Syndrome anticholinergique dû à la présence d'alkaloïdes tropaniques parasymphaticolytiques par antagonisme compétitif des récepteurs muscariniques

2.4.3 Amérique

Le recueil d'expériences en Amérique est très pauvre. Wasson (164) a réalisé un des premiers travail de recherche de l'amanite tue-mouches en Amérique. Selon lui, les Ojibwés (autochtones répartis entre les États-Unis et le Canada à l'est, parlant une langue de la famille algonquienne) et d'autres groupes vivant en Amérique du Nord (Mexique, États-Unis et Canada) ont consulté l'amanite tue-mouches pour obtenir une guidance divine lors de leurs rituels. Leur utilisation est moins profuse qu'en Sibérie car elle y était sensiblement moins l'unique moyen d'accès au sacré, mais au Mexique notamment, elle était largement utilisée comme moyen d'accès à l'ivresse.

Après avoir côtoyé une femme Ojibwé, Wasson nous raconte la lecture d'un ancien parchemin en écorce de bouleau présentant la présence de l'amanite tue-mouches au sein de la culture Ojibwé par le conte qui en est dépeint. Ce peuple possède une ambivalence quant à son utilisation, inhérente à la culture. Ainsi, l'amanite tue-mouches (*miskwedo*) y est présente en large quantité dans cette région, et l'on peut donc se poser la question de son utilisation chez les peuples autochtones voisins des Ojibwés proches des forêts de bouleau, tel que les Lenapes (Pennsylvanie) ou les Iroquois (État de New-York et états adjacents), ou même les peuples de la côte ouest.

Éric Navet (165) présente une étude ethnomycologique bibliographique spécifique de l'utilisation de *miskwedo* par le peuple Ojibwé, deuxième plus gros groupe ethnique du Canada, en reprenant et critiquant l'histoire de Wasson. Il souligne la pauvreté des relevés ethnographiques et qu'ils ne peuvent être dus à l'ignorance des peuples amérindiens de leurs propriétés psychotropique, ayant une parfaite connaissance de leurs ressources et de leur environnement. Car lors des premières expéditions il a été observé que les Ojibwés et apparentés utilisaient « 275 espèces végétales à titre médical, 130 pour leur alimentation, 31 pour des pratiques magiques. Ils en fumaient 27, ils en employaient 25 comme teinture, 18 dans des boissons et comme parfums, et 52 autres à différents usages » (Farb in (165)). Navet nous présente les deux versions de l'histoire rédigées après le discours de la femme Ojibwé ayant côtoyé Wasson. L'une dégageant la proposition que manger *miskwedo* peut-être extrêmement bénéfique, et une autre à l'inverse, que le manger peut-être extrêmement négatif. Ce point appuie encore sur l'ambivalence de l'utilisation des champignons chez les Ojibwés. Ils possèdent un certain pouvoir, et ils en ont en peur. Ils représenteraient, à la manière des chamanes, la meilleur et la pire des choses. Ainsi, pour Navet, l'ambivalence du récit montre celle qu'un chamane doit traverser tous les jours, à devoir choisir la seule et unique bonne voie sans jamais se laisser tenter d'y emprunter la mauvaise. C'est cette opposition manichéenne « enfer/paradis » que le monde a connu à travers toutes les représentations de l'amanite tue-mouches, jamais d'entre deux. C'est seulement après socialisation de l'expérience onirique par le biais de transmission du savoir et création de pratiques collectives que le champignon voit sa charge culturelle passer du négatif au positif. Il faut donc emprunter la voie de la sagesse et non de l'illusion pour maîtriser son utilisation.

Malheureusement, aucun relevé ethnographique d'un peuple américain autochtone ne démontre l'utilisation d'*A. muscaria*, même actuellement.

Pour ce qui est de la Mésoamérique, G. Guzmán (166) résume ses connaissances acquises sur les champignons utilisés Mexique et au Guatemala. Selon lui, trois problèmes se sont opposés aux études fongiques dans ces régions.

- Le problème de la déforestation majeure dans ces régions a raréfié la présence des macromycètes.
- Le nombre minimal d'experts mycologiques dans la région.

- La perte des traditions des natifs américains avec la modernisation. La perte de végétation sauvage a grandement réduit la fructification de nombreuses espèces, diminuant l'activité de cueillette.

Selon Guzmán, l'utilisation d'*A. muscaria* au Mexique serait liée à la migration des tribus américaines du nord vers le sud et à leur héritage des tribus sibériennes. *A. muscaria* est plus rare vers le sud du continent américain (au Mexique ce champignon n'est pas aussi abondant, contrairement au Canada et aux États-Unis, et beaucoup moins nombreux que les *Psilocybe spp.*). Néanmoins, il existe des preuves de l'utilisation sacrée d'*A. muscaria* parmi les Indiens mexicains appartenant aux cultures Aztèque, Purépecha et Maya (voir 2.2 Traces potentielles historiques.). Seules ses preuves indirectes d'un culte d'*A. muscaria* apportent des éléments sur l'utilisation en Mésoamérique.

Comme le résume Nyberg (167), en Mésoamérique l'amanite tue-mouches a sûrement été un objet de culte, associé à un champignon considéré comme sacré, dont l'esprit parle au chamane, et serait utilisé seulement dans les rituels, sans valeur marchande, dont les secrets ne sont pas révélés aux étrangers. Tandis qu'en Sibérie, il serait plutôt un outil ou un allié qui appelle les autres esprits pour qu'ils rentrent en communication avec l'individu, non indispensable pour les rituels, non limité à un type de personne, ayant une valeur marchande, dont les secrets sont partagés comme savoir.

Une étude surprenante concerne, cette fois-ci, *A. pantherina* (enfin !). Son utilisation a été relevée en 2005 chez les Ahjumawi (dans la vallée « Fall River » au sud-est du Mont Shasta, en Californie) par F. Buckskin et A. Benson (168). Ils utilisent actuellement un champignon jaune aux propriétés hallucinogènes (*A. pantherina*²⁶) à des fins religieuses, et ce, au moins depuis le début du 20^{ème} siècle. Si, comme le suggère les auteurs, ce champignon était utilisé préhistoriquement dans le nord de la Californie, alors l'utilisation de champignons hallucinogènes en Amérique du Nord pourrait avoir été plus répandue que ce que l'on croyait précédemment. Hormis les différences morphologiques avec *A. muscaria*, *A. pantherina* serait plus puissante, et aurait un goût plus doux, ne provoquant pas l'effet nauséeux d'*A. muscaria*. Les auteurs excluent la possibilité que ce soit *A. muscaria* var *guessowii*. Malheureusement, aucune information n'est donnée sur le type d'étude qui a été menée. Les auteurs mentionnent seulement « nous sommes reconnaissants envers les anciens Ajumawi ayant partagé leur savoir avec nous ». Il n'est ni mention de la durée de leur voyage, du nombre de personnes interrogées, de la qualité de leurs informations, des questions posées, des observations récoltées. Nous ne pouvons donc pas tirer la conclusion si ceci est un relevé ethnographique ou non. Cependant, voici les informations données par les auteurs :

- « Ce champignon est actuellement utilisé à des fins de guérison et religieuses par les Amérindiens locaux Ajumawi.
- Le nom autochtone de ce champignon est *pulqui*.
- On croit que les champignons commencent à pousser seulement après les orages de tonnerre et d'éclairs du printemps. À ce moment-là, les chasseurs de champignons entrent dans les bois pour appeler le champignon en chantant. Ils adresseront des prières à l'esprit du champignon ainsi qu'au tonnerre et aux éclairs. Aucun champignon n'est cueilli à ce moment-là. Lorsque les cloches rouges [*Enkianthus campanulatus*], les johnny-jump-ups [*Viola tricolor*] et les cornouillers [*Cornus spp.*] commencent à fleurir, les chasses aux champignons peuvent commencer. Les champignons comestibles commencent à apparaître sur les pentes inférieures des grandes montagnes vers la fin du mois de mars. Une variété de champignons différents, à la fois comestibles et hallucinogènes, sont chassés à différents moments de l'année.

²⁶ Peut-être *A. velatipes* ? Anciennement classée comme var. d'*A. pantherina*, elle est une amanite assez présente en Amérique, elle aussi toxique

- Chaque famille, groupe et individu a ses propres emplacements de chasse traditionnels pour les champignons. Actuellement, le champignon hallucinogène jaune est chassé à l'automne sur les pentes du mont Shasta. Le chef chasseur de champignons porte une grande plume blanche qu'il évente rituellement au-dessus des champignons.
- Les premiers champignons récoltés sont enfilés ensemble et suspendus dans un endroit chaud pour sécher. Après quelques jours, ils sont suspendus au-dessus d'un feu bas et fumés avec des feuilles de chêne. Une fois complètement secs, ils sont placés dans une pochette en cuir jusqu'à leur utilisation.
- Dans les temps préhistoriques, les médecins indiens (chamanes) ingéraient ces champignons lors de cérémonies de guérison pour induire une transe qui leur permettait de 'voir' l'ombre ou l'esprit du patient. Le médecin pouvait également voir des événements passés, présents ou futurs dans la vie du patient. Les esprits d'objets inanimés tels que les rochers, les arbres, les montagnes ou les sources peuvent également être vus de cette manière. Le même champignon jaune terne est parfois utilisé aujourd'hui comme substitut du peyotl, car ce dernier est difficile à obtenir dans cette région. Les champignons hallucinogènes n'ont jamais été utilisés lors de la quête de pouvoir.
- Le champignon est également utilisé en médecine. Le patient ingère une très petite portion d'un seul chapeau, ce qui n'est pas suffisant pour provoquer un inconfort ou des hallucinations, mais suffisant pour susciter une sensation de relaxation et de bien-être. Les individus souffrant d'une affection du foie telle que l'hépatite ou la cirrhose doivent être traités avec une grande prudence ; de plus, toute personne souffrant d'alcoolisme ne doit jamais être traitée avec un quelconque type de champignon psychoactif, en raison de ses effets néfastes sur le foie et les reins. Nous ne recommandons absolument pas l'utilisation de ce champignon à quelque fin que ce soit.
- Nous ne savons pas depuis combien de temps les Ajumawi utilisent cette plante, et nous ne savons pas non plus si le *A. muscaria* rouge était également utilisé. Mais nous savons qu'un champignon d'une couleur jaune terne identifié comme *A. pantherina* pousse dans la vallée de Fall River, et que les Ajumawi l'utilisent actuellement à des fins religieuses. Nous savons également qu'une variété de *A. muscaria* pousse sur les pentes du mont Shasta et, dans ce qui semble être une tradition bien établie, les Ajumawi de la vallée de Fall River se rendent encore au mont Shasta chaque printemps pour récolter des champignons comestibles. Il est possible qu'ils aient également récolté le *A. muscaria* hallucinogène par le passé.
- Certains champignons comestibles ressemblent étroitement à des variétés toxiques ; de plus, les champignons toxiques à certaines phases peuvent imiter si étroitement les variétés comestibles en apparence qu'il est presque impossible de les distinguer. Afin d'éviter toute confusion (avec des conséquences potentiellement tragiques), les Ajumawi avaient des parcelles familiales auxquelles ils retournaient régulièrement pour récolter certaines variétés ».

Ainsi les auteurs savent qu'*A. pantherina* est utilisée par les Ahjumawi, mais nous, ne savons pas vraiment comment ils l'ont appris. Mais cet article vaut d'être mentionné, comme potentiel d'investigation sur l'utilisation concrète d'*A. pantherina* qu'il en est réalisée dans cette région.

2.5 Différentes utilisations

Selon Saar (159), en Sibérie, l'amanite était consommée à différentes occasions, qui peuvent être divisées en 4 groupes : activités magiques et sacrées / récitation d'épopées / travail et effort physique / utilisation à but narcotique. Nous y regroupons ainsi les autres relevés retrouvés et les concepts nécessaires à la compréhension, et nous y ajoutons les utilisations retrouvées dans d'autres relevés.

2.5.1 Usage sacré

Sans rentrer dans la complexité du terme actuel de chamanisme et de ses abus actuels, plus simplement, le chamanisme est défini, typiquement, mais étant pourtant infiniment plus diverse, par M. Perrin (169)²⁷ comme impliquant « une représentation particulière de la personne et du monde. Il suppose une alliance spécifique entre les humains et les “dieux”, et il est contraint par une fonction, celle du chamane, qui est de prévenir tout déséquilibre et de répondre à tout infortune : l’expliquer, l’éviter ou la soulager. Le chamanisme est donc un ensemble d’idées justifiant un ensemble d’actes. On ne peut le comprendre si on ne retient pas l’usage qui en est fait et les contraintes qui en résultent. » 3 classes de grands principes y sont ensuite associées :

- Une conception bipolaire ou dualiste de la personne et du monde. Tous les êtres de la nature peuvent posséder des âmes. Leur départ fugace ou d’autres composantes invisibles d’un tout justifie le rêve, leur départ prolongé explique la maladie, leur départ définitif justifie la mort. Il y a ce monde-ci, visible au quotidien par l’ensemble des hommes, et le monde-autre, habituellement invisible aux hommes ordinaires, monde des dieux et des esprits de toutes sortes. L’invisible côtoie constamment le visible. Il y a donc deux faces aux êtres et au monde.
- Un type de communication : le monde-autre s’adresse aux hommes à l’aide de signes ou de langages spéciaux, tel que celui des rêves. Pour le chamanisme, les chamanes sont capables d’établir à volonté cette communication. Ils sont élus par le monde-autre et deviennent donc médiateurs des deux mondes.
- Une fonction sociale : le chamane est socialement reconnu grâce à sa réceptivité au monde-autre. En principe, il n’agit pas pour lui-même. Le chamanisme est donc, à proprement parler, une institution sociale.

Selon les sociétés chamaniques qui y font appel, « la drogue » ouvre à l’invisible, elle enclenche la communication avec les esprits, elle induit une grande mobilité de l’âme. En effet, en disloquant la perception ordinaire, en provoquant des impressions de discontinuité, de décentrement ou de voyage, elle dénote un changement d’état. Elle rend possible l’expérience directe d’un ailleurs qui, dans le cas des sociétés traditionnelles, est fortement balisé par la mythologie. Stimulé par la drogue, et aussi par le biais d’un apprentissage, le chamane peut avoir la certitude de rencontrer les êtres de l’invisible, de vivre leurs aventures. Sous l’effet du produit, les éléments du mythe deviennent réalité. Le chamane, comme il le dit parfois, perçoit ce monde-ci avec les yeux du monde-autre. D’ailleurs, les deux ne font plus qu’un. Le chamane éprouve leur complémentarité. Maintenant « il sait », « il voit », « il entend » ...

Perrin rajoute, comme nous l’avons vu avec les chamanes sibériens, que l’aptitude à se passer de la drogue quand on est un grand chamane se retrouve dans maintes cultures. Interprétée comme le signe d’une grande maîtrise, c’est peut-être aussi une manière indirecte d’éviter la dépendance, selon lui. Les sociétés justifient le pouvoir de ces plantes en les reliant à leur conception du monde, à leur symbolique, leur cosmogonie, leur mythologie. Elles en font ainsi des signifiants de la plus haute importance.

Ainsi l’élection d’un nouveau chamane se faisait souvent après la preuve objective de l’accumulation de nombreux signes lui procurant des preuves objectives de son pouvoir et donc de sa future vocation (rêves, maladies répétées, rencontres bizarres, phénomènes étranges). Par exemple, en Sibérie, les apparences d’ensauvagement et de désincarnation qui s’attachent respectivement à la fugue en forêt et au refus de s’alimenter à la manière humaine font partie des symptômes attendus d’un futur chamane. La manifestation de ces symptômes est largement conventionnelle, attendue

²⁷ Pour lecture extensive, voir également (155)

de certains enfants héritiers de lignées de chamanes, voire plus ou moins consciemment provoquée chez eux (Hamayon, 1990 in (169)).

Les preuves s'accumulent jusqu'à l'apparition d'un phénomène plus marqué (évanouissement, quasi-mort, etc), qui démontrera son accès au statut de chamane. Certaines sociétés instituent une étape supplémentaire avant cela, nécessitant une épreuve par exemple par usage de psychédéliques (mais pas que). En Sibérie, c'est l'usage de l'amanite tue-mouches et la séance qui en résulte qui en sont la preuve objective du devoir de l'accès à ce statut (Wasson, 1974 in (169)). Les Yakoutes ou les Tougouses (Sibérie) évoquent une épreuve qui serait entièrement d'ordre « surnaturel ». Durant la syncope, « le corps de l'élu ou son double est dépecé dans le monde-autre ». Les esprits comptent ses os. Seul celui qui possède un os supplémentaire peut être chamane (Ksenofontov, 1928 et Anisimov, 1958, in (169)).

Dans les régions où domine le chamanisme dit familial ou clanique, comme chez certains peuples d'Amérique du Nord ou de Sibérie, on parle parfois de médiumnisme, car le chamane a pour esprit auxiliaire principal l'esprit d'un chamane mort, dont il joue le rôle, qui se transmet de génération à génération (Siikala et Hoppál, 1992, in (169)).

Pour être complet, il faut noter qu'en Sibérie, le chamanisme n'est souvent connu que grâce à d'anciens témoignages. Condamné par le régime soviétique, le chamanisme sibérien s'est vu pratiqué plus discrètement, et « le chamanisme actuel est autant le fruit de la mémoire enfouie que dans la relecture des traditions notées sous les tsars » (Hamayon 1995, in (169)). Les populations des steppes, dominées par l'Empire mongol ont adhéré au bouddhisme lamaïque puis ont été soumises à l'étatisme soviétique, mais un chamanisme résiduel aurait été récupéré au niveau privé, chacun pouvant même s'aventurer à « chamaniser ». Ainsi la culture animiste-chamaniste s'est vue transformée par les nombreux pouvoirs latents.

Enfin, dans l'aire sibérienne, [retrouvé dans les pétroglyphes avec l'élevage progressif des rennes] il a été assisté au passage d'un chamanisme de chasse à un chamanisme d'élevage. Dans le premier type, le chamane a pour esprits électeurs [à sa fonction] des « épouses surnaturelles » appartenant aux mondes nourriciers terrestre et aquatique [l'alliance entre le chamane et l'esprit animal féminin de l'animal, le cervidé (170)]. L'élevage ou l'agriculture se développant, aux esprits d'origine animale succèdent les esprits des ancêtres morts. Une relation de proximité – les esprits animaux vivent dans la forêt ou les lacs – fait place à une relation « verticale », terme popularisé par M. Eliade (in (169)) : les esprits sont maintenant célestes ou « infernaux » (chthoniens). Les relations de ruse et de séduction que le chamane entretenait avec eux font place aux louanges et à la vénération [valable pour les Altaïques]. À côté du chamane, qui ne traite que les infortunes, survient le prêtre qui se charge des rituels réguliers destinés à maintenir les équilibres. Les femmes chamanes sont les plus nombreuses (Hamayon, 1990 in (169)).

Bogoras décrit comment les Chukchis représentent les amanites tue-mouches : ils forment une « tribu distincte » (*ya'nřa-va'rat*). Ils sont très puissants, et en poussant, ils soulèvent de leurs têtes tendres les troncs lourds des arbres et les fendent en deux. Un champignon de cette espèce pousse à travers le cœur d'une pierre et la brise en de minuscules fragments. Les champignons apparaissent aux hommes ivres sous des formes étranges quelque peu liées à leurs formes réelles. L'un d'entre eux, par exemple, aura un bras et un pied ; un autre aura un corps informe. Ce ne sont pas des esprits, mais les champignons eux-mêmes. Le nombre de ceux vus dépend du nombre de champignons consommés. Si un homme a mangé un champignon, il verra un homme-champignon ; s'il en a mangé deux ou trois, il en verra un nombre correspondant. Ils le saisiront sous les bras et le conduiront à travers le monde entier, lui montrant certaines choses réelles et le trompant avec de nombreuses apparitions irréelles. Les chemins qu'ils empruntent sont très complexes. Ils aiment

visiter les endroits où vivent les morts. Ces idées sont illustrées dans un croquis [voir Figure 32 (121)] dessiné par un Tchouktche ».

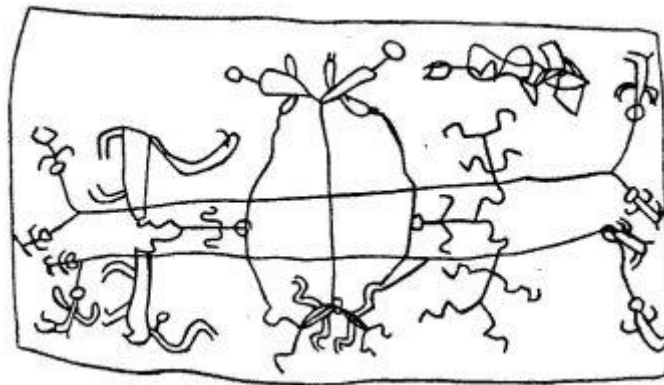


Figure 32 - Croquis réalisé par un Chukchis décrivant la voie suivie par l'homme-champignon (120)

Historiquement, K. Kardjalainen (in (85)) est le premier à réaliser un rapport complet en 1927 sur les séances de chamanismes des ougriens (langues Magyar, Mansi, Khanty), où son usage est plus établi vers le sud. Des règles sont toujours à respecter, qui selon lui, à l'origine étaient présentes à cause de la toxicité du champignon, et sont restées ancrées comme traditions :

- Il ne faut pas en abuser. S'il y a eu forte consommation, une administration de force de lait ou de sel sera réalisée, car *panχ* ne veut rien avoir à faire avec ces substances.
- Le plus puissant est le "roi de l'amanite tue-mouches", qui est de petite stature, avec une tige haute et un unique point blanc au centre du chapeau ; des spécimens ordinaires et plus petits poussent en cercle tout autour de lui.
- Quand un magicien Vasyougan (fleuve en Russie, au Nord du Kazakhstan) mange *panχ*, il mange l'ensemble de sa dose sauf la moitié du dernier champignon, qu'il cache ensuite, pour éviter que *panχ* n'utilise ses pleins pouvoirs pour le blesser. Tandis que le magicien de Tremyugan (Khanty) mange le *panχ* à n'importe quel moment de la journée et ne cache pas l'autre moitié ; à la place, il découpe un morceau au milieu de chaque champignon, « la couronne de la tête du *panχ* », et le jette dans le feu ou sur un endroit propre dans la cour. Il voit les *panχ* "danser" devant ses yeux, invisible pour les autres, qui se déplacent ensuite dans la direction du soleil et chantent une chanson, que l'intoxiqué répète après eux mot pour mot. Ils guident la symphonie. En même temps, les *panχ* disent au magicien ce qu'il veut savoir.
- Le tambour, la cithare et le *panχ* sont les grands moyens matériels par lesquels le magicien ougrien tente de communiquer avec les esprits et d'obtenir les informations dont il a besoin. Il existe d'autres moyens (matériels ou mentaux), dont le rêve par exemple. Les chants sont récurrents et nécessaires.
- Les Irtyches (Khanty-Mansi de la rivière Irtyche, dans l'Altaï), eux, le mange souvent la nuit, par multiple de 3 ou 7. Leurs cérémonies sont très différentes. Lorsque *t'artəŋ-χoi* (nom du sage le long de la Demyanka) est amené dans la maison où il est nécessaire, il brûle de l'écorce de résineux et remplit la hutte de fumée, agitant partout dans la hutte le tissu qui a été suspendu en offrande à *Səŋkə*. À sa demande, de la bière maison est brassée et le bain est chauffé pour lui le soir. Après le bain, le magicien mange trois ou sept chapeaux de *panχ* (rarement frais, souvent séchés au soleil ou au four) à jeun, car il a jeûné toute la journée, puis il se couche. Après un court sommeil, il se lève brusquement et commence à crier et à marcher de long en large, tout son corps tremblant d'excitation. Tout en criant, il rapporte ce que l'esprit lui a révélé à travers ses émissaires, révèle quel esprit a besoin d'un sacrifice, ce qui doit être sacrifié, quel homme a gâché la chance de la chasse, comment la chance peut être retrouvée, etc. Une fois

tout dit, les émissaires s'en vont et le magicien tombe dans un profond sommeil, dont il ne se réveille pas avant le matin. Le matin, l'esprit approprié est accueilli avec de la bière maison, de la bouillie et du pain à la fenêtre arrière, c'est-à-dire dans le coin des icônes, et on lui fait la promesse que le sacrifice désiré sera fait dès que l'animal désigné aura été obtenu.

- À Tsingala, la procédure est la même, avec une offrande de trois pièces de deux kopeks placés sur la table en offrande à *Sāṅkə*. Le magicien et l'argent sont enfumés avec de la *pikhta* (écorce de sapin) lorsqu'il commence à raconter son histoire. Les questionnements ne prennent place qu'à la tombée de la nuit. Des pratiques similaires sont retrouvées de nos jours, des femmes prenant *paṅχ*, allant se coucher, réalisant les questionnements, et révélant ensuite à l'oratoire leur visite auprès de *Sāṅkə*.

Ces coutumes sont mouvantes et dépendantes des régions, et le fumage, les pièces, le bain chaud dans la région de l'Irtyche peuvent être considérées comme des ajouts tardifs. *Sāṅkə* n'est pas du tout appelé à Tsingala. L'interrogation de *paṅχ* après le sommeil est devenue prédominante chez les Irtyches mais n'était pas du tout présente avant, l'auteur pensant que le rêve est utilisé pour donner des informations et réaliser des prophéties. L'assistant du magicien est également apparu récemment, ajoutant des nuances à la scène. La magie dans le noir, elle, est pratiquée depuis très longtemps et le fait d'interroger *paṅχ* la nuit en est peut-être un vestige.

Saar (159) nous dit que l'utilisation d'*A. muscaria* en Sibérie a été rapportée en relation avec les activités suivantes :

- Communication avec les âmes des morts (Chukchis, Kamtchatka, Chukotka).
- Communication avec les esprits (Khantys, Mansis, Koryaks, Chukotka, Kamtchatka).
- Traitement des maladies (Khantys).
- Attribution d'un nom à un nouveau-né (Chukchis, Koryaks).
- Clarification de la cause d'une situation dangereuse et les moyens de la surmonter (Khantys, Mansis, Selkups, Nenets de la forêt, Koryaks).
- Interprétation des rêves (Koryaks).
- Prédiction et divination (Khantys, Chukchis, Koryaks).
- Prévision du futur (Koryaks, Chukchis).
- Vision du passé (Chukchis).
- Visite de différents mondes (Koryaks).
- Vol au-dessus de la terre (Chukotka, Kamtchatka).

Selon la vision du monde mêlant éléments religieux et magiques, les changements dans le monde des êtres humains sont toujours liés à ceux du monde des êtres surnaturels pour les sibériens. L'homme peut influencer les événements de sa vie en agissant sur ces êtres. Il doit d'abord savoir quel être influencer, puis agir correctement en fonction des bonnes informations. Parfois, un membre ordinaire de la société n'arrive pas à influencer les êtres supranormaux. Entrer dans le monde de ces derniers et communiquer avec des êtres puissants est le privilège des personnes appartenant au rang sacré le plus élevé de la société. Pour certains peuples comme les Koryaks et les Chukchis, n'importe qui peut entrer en interaction avec ces êtres, cependant l'évolution de l'animisme a développé une spécialisation dans cette branche, les chamanes. Ces personnes peuvent libérer leurs âmes de leur corps, l'envoyer dans le monde des êtres surnaturels, la laisser agir là-bas de la manière requise, puis la ramener avec succès. Ils mettent en jeu leur vie pour le groupe. Le recueil d'informations par l'intoxiqué (appelé interrogatoire par Kardjalainen) est réalisé en début de séance, en utilisant l'aide d'esprits venant du monde surnaturel. Le chamane s'informe sur la situation, comment la résoudre, et quels esprits influencer. L'amanite tue-mouches est utilisée au début de l'ensemble du processus d'activités. Souvent, la personne impliquée dort après avoir

consommé le mycète et commence à influencer le monde supranormal seulement après s'être réveillée.

Selon A.-L. Siikala (1978 in (159)), « le cadre de la technique d'extase du chamane est similaire au mécanisme psychique de base sur lequel repose l'hypnose. Ce mécanisme est sans aucun doute commun à tous les comportements à but orienté. Le processus mental de l'étape d'induction de la transe peut être considéré comme un approfondissement progressif de la prise de rôle dirigée vers le supranormal. La stimulation du système nerveux se fait par des moyens mécaniques comme la musique rythmique, le chant, la danse et les drogues. L'utilisation d'hallucinogènes et d'autres intoxicants n'est pas un élément vital de la technique de transe dans n'importe quelle partie de la Sibérie. L'état altéré de conscience du chamane²⁸ se manifeste lorsque l'orientation de la réalité généralisée disparaît en même temps qu'une augmentation de l'intensité rythmique, accélérant progressivement les stimulus sensoriels, et donc la prise de rôle dirigée vers le supranormal ».

Une autre hypothèse, qui relève du domaine de la psychologie, serait que l'amanite tue-mouches change la façon de traiter l'information. Dans la vision du monde des deux régions présentées par Saar, où la consommation d'*A. muscaria* est pratiquée, celle-ci est associée à la clairvoyance et à l'obtention d'informations des esprits. Les explications typiques de ce phénomène sont qu'elle induit un état spécial dans lequel le consommateur « sait tout ». Pour les Khantys, elle est le seul esprit capable de prédire quelque chose. L'information est obtenue au moment des hallucinations ou des rêves. Leur déroulement et leur objectif diffèrent dans chaque région, mais le trait commun à tous est l'apparition d'esprits anthropomorphes, répondant aux questions posées par le consommateur et lui fournissant des informations sur le problème qui l'intéresse. Cela se fait en chantant (Khantys) ou sous forme de récits (Nenets de la forêt). Ils prennent la personne par la main et la guident à travers le monde entier, lui montrant diverses choses, parfois même l'emmenant dans le monde des morts (Chukchis), ou en lui montrant le futur et le passé (Koryaks). Les informations sont données aux auditeurs pendant les rêves (Khantys) ou les hallucinations (Khantys). Parfois, cependant, elles sont transmises après le réveil (Khantys, Nenets de la forêt).

D'après les relevés terrain de Saar, trois informateurs Khantys de Yugan considéraient tous le phénomène de l'interrogation à l'aide d'*A. muscaria*, en principe, sous le même angle. Ils l'appelaient clairvoyance ou accès de seconde vue.

Le premier a dit qu'elle « était utilisée pour provoquer l'ivresse ainsi que pour induire un accès de seconde vue dans le but d'apprendre quelque chose de précis, par exemple : ce qui vous afflige, où se trouve la chose perdue, l'animal ou la personne, et si ces derniers sont morts ou vivants. Pour provoquer un accès de seconde vue, elle était consommée par des hommes sages ».

Pour le second, « ce champignon est utilisé pour provoquer un état de seconde vue. Par exemple, lorsqu'un enfant est malade, les parents veulent savoir s'il s'agit d'un châtiment divin ou non, et le consomme pour en avoir la réponse. Il s'endort et dans son rêve voit des petites figurines aussi grandes que la moitié d'un homme moyen. Les figurines demandent à l'homme pourquoi il a mangé de l'amanite tue-mouches. L'homme explique son souhait et les nains donnent la réponse. Pendant un certain temps, l'homme dort sans rêves, puis les figurines apparaissent à nouveau. L'homme peut maintenant poser une autre question. Pendant un rêve, les nains peuvent apparaître plusieurs fois, donnant chaque fois un peu plus d'informations. Pour les spectateurs, il semble que l'homme dorme, seulement parfois il parle à voix haute (c'est-à-dire quand il parle aux figurines). Enfin, l'homme s'endort profondément et au moment de son réveil, l'accès de seconde vue est passé. Seul le chapeau du champignon est consommé [dans cette tribu]. Dans le but de la clairvoyance, il n'est

²⁸ Lecture complémentaire pour comprendre les débats autour de la notion d'état altéré de conscience : (161,169,171)

consommé que par les hommes. Le lendemain, le consommateur peut avoir des crises de malaise et de vomissements. Si les figurines n'apparaissent pas, la vision explicative ne sera pas obtenue ».

Pour le troisième, « il était utilisé lorsqu'un malheur se produisait. Les gens faisaient alors appel à un homme sage pour obtenir de l'aide. S'il n'y avait pas d'homme sage dans le voisinage, les gens devaient essayer d'apprendre le secret eux-mêmes. Seul un homme avait le droit de le consommer. Si rien n'en résultait, on devait tout de même chercher un homme sage ».

L'interrogation du champignon peut parfois échouer, les esprits peuvent ne pas se manifester ou ils peuvent emmener l'homme dans d'autres pays et endroits sans fournir les données nécessaires sur le problème requis (Khantys). La consommation par le chamane est perçue comme la création d'un assistant (Khantys). Il « reçoit » l'esprit d'*A. muscaria* en lui-même, tandis qu'il semble se soumettre à une pression externe : « vorozhey [le chamane] ne mange pas d'*A. muscaria* parce qu'il le souhaite. Il est obligé de le manger par l'esprit qui parle et agit à travers lui ». Lorsqu'il transmet les informations aux auditeurs, le chamane a l'impression d'être simplement un moyen entre les mains de l'esprit : « Le sujet de la chanson de la vieille femme [une chamane] n'était pas elle-même, mais « l'esprit de l'amanite tue-mouches » ». « Quand un vorozhey mange de l'amanite tue-mouches, l'amanite chante à travers lui » (Khantys).

Saar rajoute que, selon les Khantys, l'amanite tue-mouches est également considérée comme un moyen de surmonter la peur du chamane (d'augmenter son courage) à l'étape centrale de la procédure, c'est-à-dire à l'étape de communication avec le monde supranaturel. Par exemple, « un ours consomme de l'amanite tue-mouches pendant la période du rut pour « ne pas avoir peur » », et l'informateur a comparé cela à un chamane qui consomme de l'amanite tue-mouches non seulement pour prédire l'avenir après avoir rêvé d'événements effrayants, mais aussi pour s'encourager avant de rencontrer de nombreux esprits.

Enfin, elle nous rappelle qu'aucun comportement agressif n'a été observé chez les personnes des cultures animistes-chamanistes sous l'influence de l'amanite tue-mouches, et qu'il y a eu très peu de cas mortels (Kamtchatka, Koryaks, Nenets de la forêt). Cette situation était garantie en observant plusieurs règles :

- Les personnes susceptibles d'avoir un comportement agressif sous l'influence de l'amanite tue-mouches étaient décelés avant la prise et interdites d'en prendre.
- Les débutants recevaient un peu d'extrait d'amanite tue-mouches et leur comportement sous l'effet de l'intoxication était observé.
- En cas de comportement querelleur, l'utilisation de l'amanite tue-mouches était interdite à l'avenir (même si ceci était très rare – Kamtchatka, Chukotka).

Pour éviter un déroulement indésirable de l'intoxication, trois règles étaient suivies :

- Les personnes fragiles consommaient l'amanite tue-mouches sous forme d'extrait, c'est-à-dire de la manière où son effet psychotrope était le moins fort (Chukchis et Koryaks).
- La personne sous l'influence du champignon n'était pas dérangée de quelque manière que ce soit (Kamtchatka, Chukotka). « Laissez-le faire ce qu'il veut. Si les autres interviennent, il peut se faire du mal ou se blesser »
- L'amanite tue-mouches et les boissons alcoolisées n'étaient pas consommées simultanément (Khantys, Chukotka, Kamchatka). « On dit que les utiliser ensemble peut même causer la mort. Le champignon et l'alcool ont des effets contraires l'un à l'autre. Par exemple, quand deux personnes se rencontrent, l'une ayant mangé de l'amanite tue-mouches et l'autre ayant bu de la vodka, le premier voit le second comme une force néfaste, noire même en couleur, préjudiciable aux hommes, et il le contourne de loin » (Chukchi, Koryaks). Slyunin (1900 – in

(159)) décrit un cas où un Koryak intoxiqué par l'amanite tue-mouches a bu de la vodka comme antidote merveilleux et a trouvé le nouvel état très désagréable.

Les Koryaks restent les plus grands consommateurs d'*A. muscaria* de Sibérie.

Enfin, deux tableaux récapitulatifs très informatifs sont fournis dans le livre très récent de C. Stépanoff (161), exprimant très clairement la dichotomie des coutumes, distinguables en chamanisme hiérarchique (« le chamanisme classique », le premier étudié, celui que l'on s'imagine généralement depuis notre point de vue occidental, avec une hiérarchie sociale, traçant une frontière intrinsèque entre spécialistes et profanes) et en chamanisme hétérarchique (pratiques flexibles, pas d'obligation de statut social des structures de pouvoirs). Comme noté, certaines pratiques sont entremêlées mais ces deux pôles sont clairement distinguables (voir Tableau 1).

Dans le régime d'imagination hétérarchique, les chamanes facilitent les relations directes entre humains et non-humains via des expériences individualisées. Des techniques comme la déprivation sensorielle, la consommation d'*A. muscaria* et le rêve sont utilisées pour stimuler l'imagerie invisible. Les chamanes ont une individualité marquée et leur statut d'expert est contingent.

Dans les traditions hiérarchiques, propagées par les peuples altaïques, les chamanes sont positionnés comme médiateurs essentiels entre humains et non-humains, procurant *de facto* un statut social privilégié. Ils portent une essence singulière et collective, et leurs chants reflètent cette complexité. Les chamanes ont une intimité avec l'invisible ancrée dans leur corps singulier. Ils prennent en charge les relations des profanes avec les existences non humaines lors de rituels. Les profanes dépendent du chamane pour leur relation avec le monde non humain. Le chamane ne peut donc inversement agir que s'il reçoit les insignes de sa fonction : tambour et costume. Dans le régime hiérarchique, le chamane mène des rituels directs montrant les négociations qu'il effectue virtuellement pour le bien des participants. L'imagination agentive tend à être réservée au chamane, avec une modalité guidée et l'influence de technologies cognitives.

Ensuite, Stépanoff classe par région les différentes pratiques chamaniques, montrant les nuances de chaque caractère adopté par chacun des peuples (voir Tableau 2).

Parmi les techniques rituelles utilisées dans les pratiques hétérarchiques, la tente sombre est un dispositif très prisé et, lorsqu'un voyage cosmique est accompli, c'est généralement sous sa forme allongée. Toutes les populations exerçant le caractère hétérarchique ont en commun (celles du tableau avec en plus les Itelmens et les Mansi) une consommation généralisée d'amanite tue-mouches (à l'exception des peuples dominés culturellement par l'expansion au cours du dernier millénaire des peuples altaïques [Tatars, lakoutes et Tougouses] avec leur chamanisme hiérarchique).

Tableau 1 - Deux grandes pratiques du chamanisme, et leurs différences (161)

Chamanisme hétérarchique	Chamanisme hiérarchique
Activités pour le compte d'individus	Rôle communautaire
Pas d'héritage obligatoire	Fonction héréditaire
Pas de transmission ni validation par un autre chamane	Validation et transmission entre chamanes
Pas de rituel d'investiture	Rituel d'investiture
Réversibilité de la fonction	Irréversibilité de la fonction
Tambour non réservé au chamane	Tambour réservé au chamane
Pas de costume rituel	Costume chamanique
Consommation diffuse d'amanite	Pas d'amanite ou amanite réservée
Tente sombre ²⁹	Tente claire ³⁰
Voyage allongé	Voyage en direct

Tableau 2 - Les pratiques chamaniques des populations d'Asie du Nord, au XX^e siècle, avec les nuances de caractères hiérarchiques et hétérarchiques. Char. = caractères / Khants de V. = de Vah-Vasiugan / Yukaghir HK = Haute Kolyma (161)

		Ouest		Centre et Sud					Est				
		Khants de V.	Nenets	Selkups	Ket	Evenki	Yakut	Tuva	Yukaghir HK	Chukch	Yupik	Koriak	Nikvh
Char. hiérarchiques	Rôle communautaire												
	Statut principalement héréditaire												
	Rituel d'investiture												
	Tambour réservé au chamane												
	Rituel de tente claire												
	Costume chamanique orné												
Char. hétérarchiques	Consommation diffuse de <i>muscaria</i>												
	Rituel de tente sombre												
	Voyage allongé												

²⁹ Représente la méthode d'action du praticien (le chamane). Les voix, message, demeurent invisibles au spectateur, leur induisant une imagination active librement engagée. Il agit dans une tente ou tout autre édifice en pleine obscurité. Dans la tente sombre, la scène n'a pas de centre, les esprits tournoient dans toute la tente et s'approchent de chaque participant à tour de rôle, de sorte que chacun peut faire l'expérience d'un quasi-contact avec eux.

³⁰ Elle est plus réputée en Sibérie que la sombre. L'action du chamane est offerte à la vue de tous, l'imagination est guidée par le praticien. C'est une scène publique. Dans le rituel de la tente claire, le cadre stipulé de l'action principale n'est plus le lieu même du rituel, mais un espace lointain, un monde-autre habité par les esprits. Les membres de l'assistance ne peuvent donc plus être des participants de l'action puisqu'ils ne sont pas là où elle se passe. Les esprits y sont donc des auxiliaires du chamane venu pour l'aider et l'accompagner dans son voyage cosmique.

2.5.2 Usage dans les chants et récitals épiques

Saar (159) nous fait part que dans les cultures animistes et chamanistes, ainsi que dans les cultures pré-littéraires, la récitation orale du folklore était une caractéristique répandue. Des artistes spéciaux se produisaient à cette fin. Parmi eux, la consommation d'amanite tue-mouches a été observée pour faciliter leurs activités. « Pour s'inspirer, un chanteur [interprète de chants épiques héroïques] mangerait quelques amanites tue-mouches avant de commencer à chanter [...] : sous leur influence, il deviendrait simplement fou [...]. Ensuite, il chanterait des épopées héroïques d'une voix féroce toute la nuit, y compris même celles qui semblent avoir été oubliées depuis longtemps ; le matin, il tomberait sur le lit de planches, impuissant. Les auditeurs, indifférents à son état, sont satisfaits d'avoir entendu les chansons de leurs pères dans une présentation aussi émouvante » (Khantys).

« Sur le Vasyugan, il y avait des personnes spéciales appelées *pankal-ku*. Un *pankal-ku* trempait les amanites tue-mouches dans de l'eau chaude et buvait l'extrait qui avait l'effet d'un sédatif et d'un narcotique. Les personnes présentes se rassemblaient autour du *pankal-ku* endormi et écoutaient son rêve qu'il racontait en délire » (Khantys). « Une fois, j'ai demandé à un éleveur Koryak, réputé pour être un excellent chanteur, de chanter dans le phonographe. À plusieurs reprises, il a essayé, mais sans succès... Après avoir mangé deux champignons, il a commencé à chanter à voix haute, en gesticulant avec ses mains » (Koryaks – Jochelson in (85)).

Ainsi, l'amanite tue-mouches apporte le courage nécessaire à surmonter la peur, mais également l'inspiration pour produire des sons spontanément avec toute la pureté qu'ils méritent.

2.5.3 Usage comme stimulant

Saar (159) y classe les cas où un homme augmente la résistance de son organisme à une grande contrainte physique et améliore ses compétences en mouvements : la poursuite d'animaux en canoë (Chukchis), la récolte du foin (Kamtchatka), le halage de bateaux avec des cordes (Khantys), le transport de charges lourdes sur de longues distances (Kamtchatka), les longues randonnées pédestres (un Cossak, Kamtchatka, Chukotka) ou la course à pieds (Chukotka). Dans certains cas, l'attention a été attirée sur le fait que cette manière de résister à la contrainte physique ne semblait pas nuire à la santé. "En récoltant le foin, je peux faire le travail de trois hommes du matin au crépuscule sans aucun problème » (Kamtchatka). « Une vieille femme court 30 km et ne meurt pas » (Chukotka). Cela semblait éliminer tous les inconvénients physiques et psychiques : « il laissait ses raquettes de neige de côté et marchait à travers la neige profonde heure après heure [...] pour le simple plaisir de l'exercice, et sans aucune sensation de fatigue » (Kamtchatka). « Sous l'influence du champignon, marcher 50 km est un jeu d'enfant ». Cela fait 2 siècles et demi que ces informations sont apportées, par le biais de relevés ethnographiques, dont certains récents.

Barbier (160) rajoute avec son relevé récent, que les familles de Rekinniki décrivent d'autres formes de consommation médicinale. Les anciens mangeaient des amanites tue-mouches séchées à très petite dose tout au long des journées de travail avec le troupeau de rennes. Ils commençaient au réveil, avec le thé, puis répétaient la prise régulièrement jusqu'au coucher : « celui qui doit porter une charge lourde, il fait le compte : est-ce qu'il va la porter en dix fois, ou bien en une seule fois sans rien sentir avec l'amanite tue-mouches ? ». Selon Barbier, on voit se dessiner une différence d'utilisation selon le travail et le mode de résidence des individus : les groupes nomades ou semi-nomades emploient l'amanite tue-mouches comme dopant afin de réaliser leurs tâches quotidiennes plus rapidement et avec moins de difficultés grâce à un double effet anesthésiant (on ne sent plus la douleur ni l'effort) et démultiplicateur de forces (on se sent capable de transporter des charges plus lourdes, de réaliser des déplacements plus longs). Véritable remède à la fatigue de

l'éleveur de rennes Koriak, le mycète est ingéré quotidiennement dans sa forme séchée — mais à des doses si faibles qu'elles ne permettent pas de produire des visions et donc de transmettre les souvenirs positifs ou négatifs de *v'apaq*.

2.5.4 Usage comme narcotique

Selon Saar (159), ce groupe comprend les cas où les gens estimaient nécessaire de convoquer des esprits supérieurs. Par exemple, lors des fêtes en l'honneur de visites de voisins, de mariages ou après des voyages de chasse réussis, où la majeure partie du temps était consacrée à manger, danser et chanter (Kamtchatka). Parfois, cela se produisait aussi dans la vie quotidienne, où un état psychique agréable était induit seul ou en compagnie (Kamtchatka, Chukotka). Ensuite, le temps était consacré à des activités (Kamtchatka) ou à se détendre en solitaire (Koryaks), ou bien à faire les deux en même temps (Koryaks). On dit que les expériences les plus agréables et plaisantes étaient vécues lorsque les effets de l'amanite tue-mouches commenceraient à se manifester pendant le sommeil (Itelmens, Koryaks, Chukchis). Par conséquent, il était courant d'aller se coucher après avoir consommé de l'amanite tue-mouches (Itelmens, Koryaks, Kamtchatka, Chukotka).

L'effet psychique attendu s'est manifesté principalement par un état d'esprit positif : des sentiments agréables (Kamtchatka, Itelmens, Koryaks, Chukchis), de la gaieté, de l'esprit, de l'humour (Kamtchatka, Koryaks, Khantys, Selkups ou Khantys de Narym), ainsi qu'un état euphorique et des hallucinations visuelles ou auditives plaisantes (Kamtchatka, Itelmens, Koryaks, Chukchis), avec parfois des rêves (Itelmens, Koryaks)). Des plaisanteries par les esprits se sont également produites. Dans certains cas, des ordres si étranges ont été donnés dans les hallucinations, qu'ils ont été exécutés à la lettre sans question (Kamtchatka, Koryaks, Chukchi). Parfois, la personne sous l'effet de l'amanite tue-mouches était poussée à imiter le champignon lui-même (Koryaks, Chukchis). La profondeur des changements psychiques variait, allant d'une interaction normale avec l'environnement à une perte totale de contact et de contrôle de soi. Certaines personnes ont vécu ces deux états au cours d'une seule période d'effet de l'amanite (Koryaks, Chukchis).

L'agrandissement des objets environnants a été observé (Kamtchatka, Koryaks, Chukchis) ainsi que des tremblements ou des convulsions des extrémités (Kamtchatka, Koryaks). Il est important de noter que dans les sources authentiques, selon Saar, aucun cas n'a été observé où le comportement des autochtones sous l'influence du champignon s'est avéré dangereux pour eux-mêmes ou pour leurs compagnons. Au contraire, dans la plupart des cas, la nature positive de l'état psychique provoqué par l'amanite tue-mouches a été soulignée. Enfin, l'ethnographe russe Vladimir Lebedev (1987), lors d'une expédition chez les Chukchis, a testé l'effet de l'amanite tue-mouches sur lui-même : « L'effet s'est manifesté en deux heures. J'étais couché dans une tente, en train de parler avec deux hommes. Au début, le sujet m'intéressait, mais à partir d'un certain moment, j'ai décroché et j'ai eu l'impression de regarder un film grand écran. Le programme était dirigé par moi-même. Je me sentais léger et joyeux. À un certain moment, j'ai repris la conversation avec mes compagnons. Ayant de nouveau perdu tout intérêt, je suis revenu à mon 'film' à l'endroit où je m'étais arrêté. J'ai passé deux heures au total sous l'influence des champignons. Pendant tout ce temps, j'ai pu conserver le contrôle total de moi-même ; mes mouvements étaient fluides, j'étais de bonne humeur et joyeux. Je n'ai détecté aucun effet secondaire concernant mes esprits ou ma condition physique ».

De tels états de joies induisent typiquement des changements périodiques psychiques selon Saar. De plus, selon certains auteurs, le contenu des hallucinations et des rêves pourrait être induits par l'intoxiqué³¹. L'utilisation de l'amanite tue-mouches pour soulager la fatigue psychophysique peut

³¹ Il n'y a malheureusement pas de référence à ces auteurs.

également être traitée de manière conventionnelle dans ce groupe. « Lorsqu'un chasseur part seul dans une forêt lointaine pendant longtemps et se fatigue, c'est-à-dire lorsque son âme et son corps sont épuisés, il mangera de l'amanite tue-mouches séchée et se sentira un peu ivre. Ensuite, il se sentira bien à nouveau et pourra reprendre la chasse » (Khantys).

Dittmar (in (85)), lui, voit *A. muscaria* tel un stupéfiant : le champignon joue un rôle important à chaque célébration, en particulier parmi les chamanes, mais il est également très fréquemment apprécié à d'autres moments par quiconque est devenu dépendant de ce plaisir et ne peut plus s'en passer, tout comme l'alcoolique ne peut pas se passer de son alcool ou l'addicte à l'opium de ce dernier [Kamtchatka]. Quiconque se laisse aller librement à ce plaisir devient bientôt son esclave et est prêt à tout donner pour ressentir à nouveau l'intoxication. Les mangeurs de *mukhomor* décrivent la narcose comme étant la plus belle et splendide. Les images les plus merveilleuses, qu'ils ne voient jamais dans leur vie autrement, défilent devant leurs yeux et les plongent dans un état de jouissance intense. Parmi les nombreuses personnes intoxiquées que Dittmar a vu, il n'avait pas souvenir d'une seule qui était délirante ou agitée. Extérieurement, l'effet était toujours extrêmement apaisant – presque réconfortant. Pour la plupart, les gens restent assis, souriants et amicaux, murmurant doucement pour eux-mêmes, et tous leurs mouvements sont lents et prudents. La marche leur semble inconfortable, bien qu'ils en soient tout à fait capables. Ils ont un regard vitreux, presque imbécile, comme s'ils ne remarquaient guère leur environnement, et leurs traits du visage sont quelque peu déformés. Les gens prétendent généralement, selon lui, que l'effet du poison du champignon devient plus intense et plus beau lorsqu'il a déjà traversé un autre organisme. Ainsi, un homme intoxiqué sera souvent suivi par quelqu'un d'autre qui souhaite recueillir son urine, censée posséder cet effet à un degré particulièrement élevé. De même, la viande de rennes qui ont accidentellement mangé du champignon est censée avoir l'effet enivrant sous une forme très agréable.

Barbier explique que la partie liquide de la macération dans la vodka peut être consommée lors des fêtes, mais ses effets ne possèdent pas tout le potentiel hallucinogène du mycète mangé : les « souvenirs » de *v'apaq* sont dilués dans la vodka.

2.5.5 Usage comme Tue-mouches

La première trace écrite des propriétés insecticides de l'amanite tue-mouches aurait été rédigée au 13^{ème} siècle par Alberti Magni (85). Puis d'autres membres du clergé en ont fait détail. C. von Linné y ferait référence dans *Flora Svecica*, où il y parlerait d'une utilisation en Suède (ajoutant une rapide description de son action insecticide) et de nouveau dans *Skånska Resa* (1751 – *Flugo-Svampem*, la tue-mouches) où il décrirait son utilisation faite par un habitant d'Uppsala se débarrassant des punaises de lit (*Cimex lectularius*) dans deux de ses chambres en utilisant l'amanite tue-mouches. Il décrit le remède et conclut par : « On prend à l'automne des spécimens frais de l'amanite des mouches, on les écrase avec un pilon assez petit dans un pot, on les laisse bien fermés jusqu'à ce qu'ils deviennent visqueux ou comme du gruau. Ensuite, on prend une plume ou une brosse et on enduit toutes les fissures et les coins où ils se cachent, et cette procédure est répétée plusieurs fois à intervalles mensuels. La pièce sent mauvais pendant deux ou trois jours, mais ensuite l'odeur disparaît. Ces vilaines créatures en meurent comme si la peste était venue parmi elles, et des familles entières de punaises périssent comme si elles étaient frappées par la Peste Noire. Bien que ce remède soit simple, il est plus sûr que tout ce qui a été inventé jusqu'à présent, et grâce à lui plusieurs maisons à Uppsala sont maintenant débarrassées des punaises ».

Après Linné, de nombreuses attributions à cette propriété furent proclamées. Le premier ayant vraiment testé cette propriété semble être J-B. Bulliard en 1779 (histoire des plantes vénéneuses et suspectes de la France), émettant que les mouches tournaient, en ingéraient mais cela ne leur

procurait aucun effet particulier. Il n'aurait pas eu l'occasion de répéter l'expérience. Ce n'est que depuis les découvertes récentes de l'acide iboténique que nous savons que les propriétés ne sont pas insecticides mais plutôt plongeant dans un état de stupeur.

Elle est toujours utilisée à Orseg (extrême Ouest de la Hongrie) (172) contre les mouches mais également d'autres insectes (scarabée noir [*Heteronychus arator*], notamment).

Dans la région de Tver, dans le nord de la Carélie, qui borde au nord la péninsule de Kola, les habitants actuels continueraient à utiliser l'amanite tue-mouches pour capturer les mouches en écrasant le champignon dans une assiette avec de l'eau et du sucre (autrefois du miel)³².

Une étude ethnopharmacologique a étudié son usage populaire en Slovénie (39). Les méthodes retrouvées dans les livres pratiques par les auteurs incluaient le trempage dans du lait sucré et la cuisson dans du lait. Les auteurs ont visité plusieurs villages du plateau du Karst au sud-ouest de la Slovénie, ainsi que dans les villages situés au pied de la chaîne de montagnes des Gorjanci, dans le sud-est de la Slovénie. *A. muscaria* var. *muscaria* et *A. muscaria* var. *aureola* ne sont présentes que dans la partie sud-est du plateau du Karst, près de Sežana. *A. muscaria* var. *muscaria* y est commune dans toute la région de Gorjanci (pas var. *aureola*). La région de Karst est une région pluvieuse, avec beaucoup de forêts de pin. Il y environ 41 hab/m², dont 4 % d'agriculteurs. La région de Gorjanci a surtout des forêts de hêtre (là où la déforestation n'a pas changé les espèces dominantes). On y retrouve environ 27 hab/m², dont 22 % vivent de l'agriculture. 31 personnes ont été interrogées dans la région du Karst, et 28 personnes dans la région des Gorjanci. Trois questions étaient posées : « connaissez-vous l'amanite tue-mouches ? Avez-vous déjà entendu parler de son utilisation ? Comment la préparez-vous ? ».

Au total, 29 informateurs de Karst étaient au courant de son usage, seulement 3 l'utilisaient pour attraper les mouches et ont détaillé son utilisation (utilisation ultérieure ailleurs en Slovénie avant de venir habiter dans la région). Trois autres informateurs de la région du Karst ont également signalé son utilisation récréative comme une drogue, lors de leur vie étudiante à Ljubljana. 17 informateurs de Gorjanci ont reporté l'usage pour attraper les mouches et 13 ont donné une description complète du processus. Aucun usage n'était actuel et ont toujours été des souvenirs de méthodes utilisées au cours de leur vie. Les auteurs suggèrent que la tradition de préparation pour attraper les mouches était présente dans les contreforts de Gorjanci mais pas dans le Karst, malgré le fait que presque tous les informateurs étaient conscients de l'utilisation d'*A. muscaria*. Cette disparité pourrait être attribuée à la rareté d'*A. muscaria* dans le Karst et à sa prévalence dans les Gorjanci. Les connaissances traditionnelles, bien qu'encore présentes, sont susceptibles de disparaître dans les années à venir en raison du manque de rapports sur l'utilisation actuelle. Les méthodes modernes de lutte contre les mouches sont accessibles et ont déjà remplacé les méthodes traditionnelles. Comme l'a noté l'un des informateurs : « De nos jours, les pulvérisations et les rubans anti-mouches sont disponibles, et nous ne faisons plus ça ». Deux autres méthodes pour la lutte contre les mouches ont été également mentionnées, l'une (1 informateur) utilisant *Phallus impudicus*, un autre macromycète qui attire les mouches, directement utilisé sans processus particulier, et l'autre avec « belo omela » (2 informateurs – très probablement référence à *Viscum album*, ou moins probablement à *Viscum abietis* ou *Loranthus europaeus*) dont la colle est appliquée à la surface d'un bâton, piégeant les mouches sur la surface adhésive. L'utilisation de fougères (probablement du genre *Dryopteris* ou *Pteridium*) a également été mentionnée. Du lait sucré est

³² Attention, cependant, je n'ai pas pu retrouver l'article original de M. Härkönen (1998), cette information est donc tirée de (173), et aucune citation par un autre article. Il faudrait se procurer le vol. 57 de l'International Journal of Circumpolar Health afin de vérifier cette information et les suivantes où Härkönen est citée. De plus le site est disponible seulement en langue originale (italien) et a été traduit par un logiciel de traduction. Cette donnée est donc à considérer avec prudence.

utilisé pour humidifier la fougère, qui est ensuite suspendue pour attirer les mouches. Les mouches se retrouvent collées sur la fougère, qui est ensuite placée dans un sac, qui est ensuite piétiné pour les tuer.

Au total, chaque informateur a décrit une méthode différente. Certaines méthodes sont simples et consistent uniquement à tremper dans du lait ou de l'eau, ou à verser un peu de lait sur un chapeau. Dans d'autres méthodes, *A. muscaria* est préparée en combinant chauffage ou traitement mécanique et trempage. Un rapport décrivait la préparation exclusive de *A. muscaria* par traitement thermique et sans aucun solvant. En revanche, la méthode comprenait l'utilisation de lait dans 13 descriptions et d'eau dans 2 descriptions. Les informateurs n'ont pas mentionné le sucre comme ingrédient, probablement en raison de la pauvreté. « Le sucre et le lait attirent les mouches, mais les pauvres n'avaient que du lait. Il est aussi préférable d'utiliser du sucre si vous avez un chat ». L'ensemble de ces techniques ont ensuite été reproduites par les auteurs et la concentration en acide iboténique et muscimol ont été analysées par CLHP (voir chapitre 1.4.1 Dérivés isoxazoles). Il aurait été intéressant ensuite de réaliser un test *in vivo* sur *Musca domestica*, afin de connaître l'efficacité des techniques en fonction de la dose en isoxazoles.

- Enfin, un examen d'un questionnaire de Rostafiński de 1883 (174)³³ a présenté un correspondant relatant son utilisation à cette époque contre les mouches, au village de Zabłocie (district de Łask, région de Sieradz, Pologne), et à Maciejowice (district de Garwolin, Pologne – où ils versent du lait cru dessus).

2.5.6 Usage médicinal

- Kosteletzky (in (85)) rapporte qu'elle était recommandée (en 1831) contre les attaques nerveuses, les glandes enflées, les ulcères, et pour une utilisation sous forme de poudre ou de teinture contre la tuberculose.
- Von Langsdorf a noté que certaines personnes de Kamtchatka boiraient du jus d'airelle (*Vaccinium uliginosum*) dans lequel a été infusé de l'amanite tue-mouches comme remède universel contre les maux gastriques, les coliques ou autres affection générales.
- Elle a été utilisée chez énormément de peuples contre la fatigue physique (voir 2.5.3 Usage comme stimulant).
- Chez les Khantys, elle a été observée une fois pour traiter les intoxications par morsure de vipère avec son application externe (175). Chez cet homme qui avait été piqué au mollet, pour empêcher le poison de se propager vers le haut, il frottait sa jambe avec une infusion d'*A. muscaria* en direction du bas, en partant de la hanche. L'infusion était obtenue en trempant un sporocarpe séché dans de l'eau tiède.
- Dans son lexikon, Schneider, un pharmacien allemand, y décrit les usages traditionnels et médicaux de son époque (1974 – (176)³⁴) : « Un champignon déjà en partie utilisé comme remède depuis longtemps ; il a été récemment vanté à nouveau par Meinhard... Il est officinal sous le nom de *Fungus muscarius*. On ne choisit que la partie inférieure du pied... On administre le champignon en poudre, pour laquelle il doit être séché aussi rapidement que possible sans être détruit, en interne (avec prudence à petites doses, de 10 à 30 grains [= 650 mg à 1950 mg]) contre l'épilepsie, etc. et en externe pour saupoudrer les ulcères malins, les brûlures, etc ». Il cite ensuite Meinhard, qui préconisait l'utilisation de la teinture contre la teigne du cuir chevelu et d'autres éruptions cutanées tenaces. « Les Russes sont censés consommer ce champignon

³³ Cette étude existe seulement en langue originale (polonais). La traduction a donc été réalisée par un logiciel et il peut comporter des erreurs, notamment sur les descriptions des informants.

³⁴ Ce livre existe seulement en langue originale (allemand). La traduction a donc été réalisée par un logiciel et il peut comporter des erreurs. Seul la description de l'Amanite tue-mouches a été étudiée

sans dommage, et les Kamchadals en font une boisson très enivrante. On l'utilise également en le versant dans du lait pour tuer les mouches ». Il cite ensuite Dragendorff-Heilpflanzen, qui l'énonçait en remède contre l'épilepsie, la fièvre, et en usage externe contre les fistules.

- Waldschmidt (1992, in (150), rajoute qu'en homéopathie, la préparation d'*A. muscaria* est utilisée comme remède pour traiter les problèmes liés à l'ensemble du système nerveux. Selon le profil des symptômes, elle est administrée dans différentes dilutions homéopathiques (D4, D6, D30, D200) pour traiter des problèmes liés à la ménopause, à l'excitabilité excessive, aux crampes de la vessie et des intestins. Dans son rapport, un médecin utilisant fréquemment la teinture mère dans sa pratique a rapporté qu'une partie (15-20%) des patients ont eu des rêves modifiés pendant ou après leur thérapie. Ces rêves incluaient souvent des expériences positives de vol, des rêves rappelant Alice au pays des merveilles et d'autres rencontres oniriques agréables. Notamment, les cauchemars ne se sont pas produits, bien qu'il soit important de noter que la majorité des doses utilisées en thérapie soient petites. Même lorsque des doses plus élevées étaient utilisées, les patients étaient généralement en bonne santé le jour suivant, affichant une motivation accrue, une meilleure humeur et un bien-être mental et physique amélioré. Cela mettrait en évidence l'importance de la posologie pour déterminer si quelque chose agit comme un poison ou non.
- E. Batyanova décrit chez les habitants de Palana (Lesnaya, district de Tigil, région autonome des Koriaks, 1995 (157)) une utilisation actuelle très large de l'amanite tue-mouches à des fins médicinales. Son application externe est très populaire : elle est utilisée pour traiter les bords des plaies suppurantes et pour soigner les affections cutanées. Une teinture alcoolique est utilisée en compresses pour le traitement des radiculites et des affections articulaires. Avant d'utiliser l'amanite tue-mouches à des fins médicales, on s'adresse à elle en lui demandant guérison, en lui racontant sa propre maladie ou celle d'un proche : « Il faut lui parler. Dire ce qui te fait mal. Après tout, il est comme un être humain ».
- Batyanova décrit également son expédition chez les habitants d'Ossora (district de Karaginsky, région autonome de Chukotka, 1984) : les chroniques familiales des Koryaks contiennent des récits liés à l'amanite tue-mouches. Dans l'une des chroniques recueillies, il est question de la brève restauration de la vue d'une femme aveugle après avoir pris de l'amanite tue-mouches : « Mon grand-père avait une belle-mère. Elle était aveugle. Ils étaient presque du même âge. Il est spécialement allé chercher de l'*Amanita muscaria* pour elle. Il en a apporté plusieurs, les a fait sécher. Pendant qu'il les séchait, il disait : « Il faut qu'elle voie la lumière ». Quand elle a ensuite mangé de l'amanite tue-mouches, elle était dans un état tel qu'elle voyait tout : le soleil, la nature et les gens. Mais ensuite, elle est redevenue aveugle ». Enfin, elles sont parfois administrées en tant que médicament aux personnes souffrant de troubles mentaux, car on pense qu'elles contribuent à améliorer leur état.
- Barbier décrit également une utilisation médicinale actuelle (160) : une partie de la récolte sert à réaliser des teintures-mères avec de la vodka. Ces mélanges (*nastojka*) sont conservés dans des bocaux fermés à l'abri de la lumière pendant une vingtaine de jours au minimum, avant d'être utilisés pour frictionner les articulations, les muscles et les zones endolories. La mixture a des vertus apaisantes sur les endroits sensibles ou irrités, et peut être employée quotidiennement afin de soulager les rhumatismes et courbatures (un effet désinfectant et insensibilisant est parfois recherché). Les amanites tue-mouches mélangées à la vodka ont souvent été séchées au préalable, mais il est possible de réaliser une teinture avec des fraîches. Les spécimens séchés peuvent aussi être frottés directement sur les membres. Le champignon possède de nombreux autres mérites, notamment celui de rendre la peau douce et lisse, il est donc appliqué en friction sur le corps et le visage dans un souci cosmétique et dermatologique [des crèmes sont également réalisées]. Pour la préparation en teinture, les chapeaux et les pieds sont découpés en morceaux à la main, ce qui ne semble pas poser de problème, car le

champignon n'est pas directement ingéré. La méthode avec du jus de myrtilles sauvages (airelle) existe toujours, bien que le mélange à la vodka soit aujourd'hui beaucoup plus répandu à Tymlat. Certains Koryaks pensent également qu'elle stimule l'immunité. Les familles sédentaires ont plutôt tendance à l'utiliser pour ses fonctions apaisantes que dopantes, comme pour les rhumatismes par exemple.

- Au village de Zabłocie, une réponse au questionnaire de Rostafiński de 1883 (174) inscrit qu'ils les récoltaient là-bas également à des fins médicinales en automne, quand ils sont les plus beaux. Ils les mettaient dans des bouteilles bien fermées, les enterraient dans du fumier de cheval, où elles devraient reposer pendant 4 semaines. Le jus ainsi obtenu aurait été bon pour les rhumatismes. Malheureusement, le moyen d'administration n'est pas détaillé (usage topique sûrement).
- Au district de Pińsk (Pologne), ils y buvaient parfois aussi de l'alcool versé sur des amanites, notamment pour la digestion. Certains, dans la région d'Olonets, les mangeaient crus, après avoir enlevé la peau.
- En Hongrie (172), elle est actuellement utilisée comme remède diurétique et contre les œdèmes.
- Guzmán (177) a résumé l'usage traditionnel des champignons au Mexique. L'amanite tue-mouches est actuellement encore utilisée comme diurétique, purgatif, et comme anti-épileptique. C'est le seul champignon toxique utilisé en médecine traditionnelle mexicaine, et y est également utilisé pour tuer les mouches.

2.6 Préparations et moyens d'administration

Selon Saar (159), il y a eu environ quinze modes d'administration en tout en Sibérie. L'amanite tue-mouches a été consommée crue, frite ou cuite lorsqu'elle était fraîche, séchée et sous forme d'extrait ou de décoction. Parfois, les gens ont bu l'urine d'une personne intoxiquée par l'amanite tue-mouches ou ont mangé la viande de rennes intoxiqués.

Une étude (178) a recensé et analysé les commentaires de 525 internautes et personnes interviewés dans divers journaux expliquant leur utilisation actuelle d'*A. muscaria* et d'*A. pantherina* (sans distinction) avec les symptômes associés (usage récréationnel le plus souvent mais aussi médicinal – voir chapitre 3.1 Usage thérapeutique contemporain) pour en réaliser une étude biostatistique (voir Figure 33 (178)). Ceci permet de mettre en relation les méthodes de préparation et les effets secondaires associés. Le but de cette étude était avant tout de démontrer que le 1^{er} et 2^{ème} filtre du Soma étaient des étapes importantes du processus permettant de limiter les effets indésirables, mais les données sont encourageantes pour la démonstration de l'importance des méthodes de préparation³⁵. Les informateurs ont fourni au moins 5 grandes classes de préparations :

- Frais / crus : seuls les rapports où les champignons ont été consommés sans préparation préalable ont été inclus.
- Séchés : rapports où les champignons étaient séchés à l'air ou au four.
- Thé avec les solides consommés : toutes les extractions à l'eau (chaudes et froides) de champignons séchés où les solides du champignon étaient également consommés
- Thé avec les solides retirés : toutes les extractions à l'eau (chaudes et froides) de champignons séchés qui étaient filtrés avant la consommation.
- Cuits / Cuisinés : toutes les préparations au four ou à la cuisinière, mais où les champignons n'étaient pas cuits à un état déshydraté.

³⁵ C'est pourquoi cette étude est présentée dans ce chapitre, même si elle n'analyse pas les méthodes traditionnelles, elles étaient consommées de la même façon (voir ci-dessous).

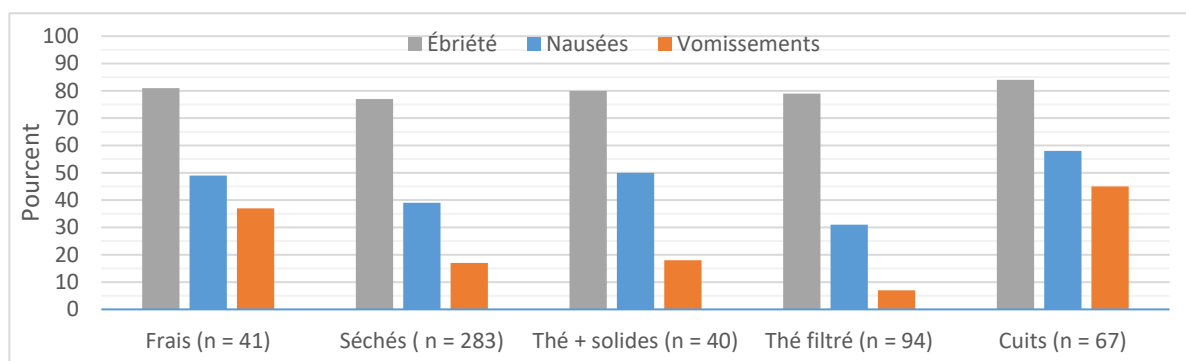


Figure 33 - Fréquences de nausées, vomissements et états d'ébriété selon différents modes de préparation d'*A. muscaria* et *A. pantherina* (Total : n = 525 / nausées totales = 217 / Vomissements totaux = 108 / états d'ébriétés totaux = 413) (178)

Les auteurs concluent que la méthode de préparation est un facteur significatif de l'apparition de nausées et des vomissements. Manger les échantillons séchés ou boire une infusion d'échantillon tend à décroître les effets de nausées et vomissements (sauf le thé avec les solides qui ne montre pas de résultats significatifs). Les méthodes de préparations ne semblent pas influencer l'état d'ébriété.

Selon les limites de cette étude, la réalité scientifique peut être différente, étant ici une enquête à données subjectives. De plus, aucune indication sur les doses, les posologies et leur répétabilité ne sont présentes, dû au caractère intrinsèque de l'étude. L'auteur insiste également que les informations obtenues ne permettent pas de classer les nausées.

2.6.1 Ingestion directe

Selon Saar (159), les champignons frais étaient soit mangés crus (Khantys et Selkups de Narym), soit ils étaient frits ou cuits, puis mangés en sauce ou en soupe (Kamtchatka). La manière de consommer les champignons séchés était la plus répandue dans les deux régions. Cela était en partie dû à la circonstance que le séchage était le meilleur moyen de conserver le champignon. La raison principale, cependant, était l'idée que les champignons frais étaient très toxiques. « Le poison est alors plus efficace et tue plus rapidement » (Koryaks).

Dans le cas des champignons séchés, soit le champignon était mangé (Chukchis, Koryaks), soit seulement le chapeau (Khantys). Le champignon était avalé sans être mâché et avalé d'un trait avec de l'eau (Kamtchatka, Chukotka) ; le champignon était mâché et avalé puis avalé d'un trait avec de l'eau (Khantys, Koryaks) ; le champignon était mastiqué et seule la salive était avalée (Koryaks) ; le champignon était mastiqué par les femmes mais avalé par les hommes (Koryaks). Cette dernière méthode d'administration n'a pas été observée en 1970-1980 par Lebedev, d'ailleurs, les gens n'en ont aucun souvenir. Parfois, le champignon était mangé avec du pain ou avec du beurre ou de la graisse (Khantys). Parfois, il était mangé après avoir été trempé dans l'eau pendant un certain temps (Khantys). L'eau utilisée pour avaler les champignons a été caractérisée comme étant fraîche et froide (Koryaks, Khantys). « L'effet narcotique est également dit être renforcé par la consommation de grandes quantités d'eau froide par la suite » (Kamtchatka).

La dose est de ½ à 11 champignons (Kamtchatka, Chukotka, Chukchis, Koryaks, Itelmens, Nenets de la forêt, Selkups, Khantys). Pour provoquer des hallucinations, on utilisait généralement de 3 à 11 champignons plutôt mûrs avec des piléi plats, tandis que dans le but de faciliter le travail et d'autres efforts physiques, on choisissait de 3 à 5 jeunes champignons avec des piléi convexes (Chukchis, Koryaks). La seule information que l'on ait concernant l'usage particulier sacré est donnée par un Khanty de la région de Yugan. L'amanite tue-mouches était administrée jusqu'à ce que l'esprit de la personne ne cessait de s'élever continuellement, c'est-à-dire lorsque aucune chute n'était

détectée (aucune mention n'est faite si ladite chute est physique ou spirituelle). Il convient de souligner que dans cette région, le champignon était consommé lentement, en mordant de petits morceaux du piléus, en les mastiquant soigneusement et en avalant les bouchées une par une, rincées à chaque fois par l'administration d'eau.

Dans le cas des champignons frais crus, un seul sporocarpie entier a été consommé à la fois et son effet a été comparé à l'efficacité de celui d'un extrait à partir de 3 sporocarpes. 3 sporocarpes frais étaient considérés comme mortels (Koryaks). Plusieurs sporocarpes ne pouvaient être consommés que lorsqu'ils étaient cuits ou séchés (Kamtchatka).

- *A. muscaria* aurait été consommée au 18^{ème} siècle par les femmes au foyer de Ljubljana, qui la mangeaient comme l'orange (nous n'avons malheureusement pas de détails supplémentaires – (Scopoli in (39))).
- Pour indication, des champignons séchés âgés de plus de sept ans ne contenaient aucune quantité détectable d'acide iboténique ou de muscimol (in (141)).

2.6.2 Boisson

- Une des premières observations écrites de l'utilisation de l'amanite tue-mouches sous forme de boisson a été rapportée un Japonais (début 1700 – Oglobin, confirmé ensuite par von Strahlenberg in (85)). Il aurait rapporté que les habitants du Kamtchatka faisaient pourrir du poisson pour obtenir une boisson alcoolisée fermentée et a déclaré que les mycètes étaient ajoutés à la concoction pour renforcer l'effet enivrant.
- Von Langsdorf relève une macération de l'amanite tue-mouches dans du jus d'airelle (*Vaccinium uliginosum*), qui selon lui augmenteraient les effets de l'intoxication. Les Kamchadals la boiraient également comme remède universel. Selon Barbier, le jus serait fermenté.
 - o Selon Barbier, la macération est plutôt réalisée avec de la vodka de nos jours (Koryaks).
- Selon Krashenninnikov, elle pourrait être trempée, chez les Kamchadals, dans du moût d'épilobe en épi (*Epilobium angustifolium*), qu'ils boivent ensuite.
- Saar rajoute que les champignons restants étaient également avalés.
- Phipps nous dévoile également un informant japonais qui place les champignons séchés dans du saké pour les laisser macérer pendant plusieurs jours. Cette préparation est à but narcotique léger, afin d'apaiser.
- L'urine peut être rajoutée dans une boisson pour être bue toute la journée durant (Chukchis (121)).
- Les champignons séchés étaient également cuits dans l'eau pendant une courte période, puis le liquide était bu soit pur (Koryaks, Chukotka, Kamtchatka) soit mélangé à du jus de fruits (russes habitants à Chukotka et Kamchatka (159)).
- Pour obtenir un extrait, les champignons étaient trempés dans du jus de fruits (Kamtchatka) ou de l'eau chaude était versée dessus et laissée jusqu'à ce qu'ils deviennent gonflés (Chukotka, Kamtchatka).

Les données sur la quantité de corps de champignons et de liquide pour faire des extraits, ainsi que sur les quantités consommées, sont rares. Pour les débutants, l'extrait était fait de 7 à 9 corps de champignons pour 3 litres d'eau. L'effet était attendu après avoir vidé la première coupe (Kamtchatka, Chukotka). Pour induire un état nécessaire pour les performances épiques ou pour susciter un état psychique agréable, un extrait plus léger de trois champignons a été utilisé (Selkups et Khantys de Narym).

2.6.3 Urine

Les nombreux relevés ethnographiques présentés ultérieurement démontrent son utilisation constante parmi beaucoup de peuples sibériens. L'ingestion d'urine d'un précédant intoxiqué pouvait se faire par ingestion directe ou couplée à un autre liquide.

- La première observation écrite retrouvée a été réalisée par F. von Strahlenberg : Les personnes plus pauvres, qui ne peuvent pas se permettre de stocker ces champignons, se postent lors de ces occasions autour des huttes des riches et guettent l'opportunité où les invités descendent pour uriner. Ensuite, ils tiennent un bol en bois pour recueillir l'urine, qu'ils boivent avidement, car elle contient encore une certaine vertu du champignon. De cette manière, ils deviennent également ivres.
- La démarche de von Langsdorf reste la plus scientifique : les Koryaks savent depuis des temps immémoriaux que l'urine d'une personne ayant consommé des amanites tue-mouches a un pouvoir narcotique et enivrant plus fort que le champignon lui-même, et que cet effet persiste pendant longtemps après la consommation. Par exemple, une personne peut être modérément ivre de ces champignons aujourd'hui et se remettre complètement de cette légère intoxication d'ici demain, mais si elle boit maintenant une tasse de sa propre urine, elle deviendra bien plus ivre que la veille avec les champignons. Il n'était donc pas rare, selon von Langsdorf, de voir les buveurs ayant consommé ce champignon toxique préserver leur urine comme s'il s'agissait d'un précieux liquide et la boire à l'occasion.
 - L'effet enivrant sur l'urine ne concerne pas seulement les personnes qui ont ingéré directement l'amanite tue-mouches, mais également toute personne qui boit l'urine. Parmi les Koryaks, il était donc assez courant qu'une personne sobre attende qu'une personne intoxiquée par les champignons urine, et récupère discrètement l'urine dans un récipient lorsqu'elle urine. De cette manière, la personne sobre peut obtenir une boisson stimulante même sans avoir accès aux champignons eux-mêmes.
 - En raison de cet effet particulier, les Koryaks avaient l'avantage de pouvoir prolonger leur extase pendant plusieurs jours avec un petit nombre d'amanites tue-mouches. Par exemple, en supposant que deux champignons soient nécessaires le premier jour pour une intoxication ordinaire ; alors l'urine seule suffit à maintenir l'intoxication le jour suivant. Le troisième jour, l'urine conserve encore ses propriétés narcotiques, et donc, tout en continuant de boire un peu d'urine, tout en avalant en même temps un peu d'amanite tue-mouches (même si ce n'est qu'une moitié de champignon), cela permettait non seulement de maintenir une intoxication, mais aussi d'obtenir une boisson forte le quatrième jour. En continuant cette méthode, il était donc possible, comme constaté par von Langsdorf, de maintenir l'intoxication pendant une semaine ou plus avec 5 ou 6 champignons.
 - La substance narcotique extrêmement subtile et évasive contenue dans l'amanite tue-mouches conserverait son efficacité de manière permanente et pouvait être transmise à d'autres personnes : l'effet de l'urine provenant de la consommation d'un même champignon peut être transmis à une deuxième personne, l'urine de cette deuxième personne affecte une troisième personne, et de même, inchangé par les organes de cette sécrétion animale, l'effet apparaît chez une quatrième puis une cinquième personne.
 - Von Langsdorf termine en rajoutant qu'il n'a pas pu obtenir de réponse satisfaisante lorsqu'il a demandé si le goût ou l'odeur de l'urine avaient été modifiés - tout le monde avait probablement honte d'admettre qu'il avait bu sa propre urine ou celle de quelqu'un d'autre. Néanmoins, les amanites tue-mouches, comme la térébenthine, les asperges et autres choses, pourraient tout à fait conférer une odeur

et un goût spéciaux, peut-être tout à fait agréables, à l'urine. Par analogie, il serait, pour lui, intéressant d'explorer si d'autres substances narcotiques, telles que l'opium, la digitale pourpre, la cantharide, etc., conservent également leurs propriétés dans l'urine.

- Enfin, Wasson (85) rajoute que ceux qui décrivent les pratiques des tribus ouraliennes et kètes restent silencieux à propos de l'urine. On peut supposer que ces tribus ne connaissent pas ses vertus, ou que, connaissant celles-ci, elles n'y cèdent pas. Elles sont les plus proches de la Russie et ont peut-être été plus fortement influencées par la Russie que les peuples du lointain Nord-Est. Peut-être que les amanites tue-mouches sont si courantes dans leurs forêts qu'ils n'ont pas besoin de recourir à leur propre urine pour compléter l'approvisionnement.

Son utilisation originelle étant inconnue, certains anthropologistes pensent que la pratique est venue de la rareté d'*A. muscaria*. Il est également supposé depuis longtemps que cette voie était utilisée afin de diminuer la toxicité de l'administration (141).

2.6.4 Usage topique.

- Les habitants de région de Tver (nord-ouest de Moscou, Russie) l'utiliseraient en application topique sur des ecchymoses douloureuses. Pour se faire, les habitants prennent seulement le revêtement piléique, en la laissant macérer dans de l'alcool puis appliquant le macérât. Cette teinture est également prise par voie orale en petites doses pour traiter les maux d'estomac et les maux de tête (Härkönen, 1998, voir ³²).
- Les autres utilisations topiques ont été développées dans 2.5.6 Usage médicinal où l'on s'en servait comme dépurifiant et contre les douleurs nerveuses. La macération hydraulique était toujours la méthode de préparation pour une application topique.

2.6.5 Consommation détoxifiée

- Selon Ott (141,144), l'utilisation d'*A. pantherina* comme source alimentaire aurait été observée dans l'État de Washington (Chilton 1974). Les individus qui ne sont pas conscients de la toxicité des spécimens frais enlèvent et jettent les revêtement piléiques, blanchissent les champignons, et éliminent l'eau avant de mettre en conserve pour une utilisation future. Ce traitement les rend non toxiques car les toxines sont solubles dans l'eau, et les champignons préparés sont réputés délicieux. Les consommateurs ne semblent pas conscients de la toxicité de ces champignons et ont appris cette méthode de préparation de leurs ancêtres, qui ne semblaient pas non plus le savoir. Cela indique probablement une association assez longue entre ce champignon et l'humain. De plus, Ott, en notant que les consommateurs jettent les revêtements piléique avant cuisson, ajoute que des études récentes ont montré que les toxines sont plus concentrées dans les peaux des chapeaux que dans n'importe quelle autre partie du champignon. Son hypothèse est que les toxines peuvent exister en combinaison chimique avec les pigments de cette peau.
- Une utilisation culinaire similaire de l'amanite tue-mouches a été rapportée au Japon (Imazeki 1973). Dans certaines régions, elle serait récoltée et séchée, marinée dans de la saumure pendant environ 12 à 13 semaines, et soigneusement rincée avant d'être consommée comme aliment.

Phipps a détaillé dans son étude les méthodes de préparation par les habitants de Sanada afin de consommer l'amanite tue-mouches sans effets psychotropique (152) :

- Les séchages étaient réalisés essentiellement pour la conservation. Ils se faisaient en plein soleil pendant 2 à 3 jours. Les spécimens séchés peuvent être broyés pour être déposés en poudre dans du riz, pour la saveur, mais la plupart les réhydratent pour les saumurer.
- La saumure était réalisée en ébouillantant les champignons (10 min), en les lavant à l'eau (1 à 3 min), en les salant (et en exerçant une pression), puis en les trempant. Certains ont informé qu'il fallait au moins garder 1 mois dans le sel les champignons avant préparation. La 4^{ème} étape de trempage se réalise avant consommation, où l'on trempe les mycètes pendant plusieurs heures au minimum avant consommation, pour enlever le sel. Ils sont consommés comme hors-d'œuvre ou ajoutés aux plats à griller à la poêle, sautés, ou ajoutés à du riz. Beaucoup de familles les mangent pour le Nouvel-An. La grande majorité des personnes interrogées consommaient le mycète avec la technique de saumure.
- Le grillage des champignons n'est souvent réalisé que sur les piléi, et l'on se débarrasse du pied (mais ceux-ci sont moins toxiques donc sont parfois favorisés). Les quantités ingérées sont toujours modérées lorsqu'il s'agit de la méthode par grillage.

Enfin, il est important de noter que l'auteur a également réalisé un dosage par chromatographie avec des échantillons récupérés sur le terrain et qu'il montre que le grillage augmente bien les concentrations de muscimol par rapport à un échantillon frais. De plus, aucun isoxazole n'est détecté avec la méthode de préparation en saumure.

- En Italie, après l'avoir fait bouillir et éliminé l'excès d'eau, le champignon serait conservé dans de la saumure avant d'être consommé détoxifié d'après Festi 1985 (in (4)).
- Au Mexique, les habitants consommeraient le sporocarpe après avoir retiré la cuticule et jetteraient également l'eau de cuisson pour une consommation détoxifiée (Pérez-Silva & Herrera-Suarez 1991 in (5)).
- W. Rubel et D. Arora (179) proposent de les faire bouillir dans une grande quantité d'eau (1L pour 110g de sporocarpes frais, et une cuillère de sel) pendant 15 min pour une détoxification complète. Selon les auteurs, la consommation d'*A. muscaria* détoxifiée serait de longue tradition, bien que dispersée, dans les campagnes européennes, russes, nord-américaines et japonaises.

2.7 Comparaisons aux données scientifiques

Après exposition des données scientifiques actuelles sur l'amanite tue-mouches et l'amanite panthère ainsi que les utilisations reportées ou potentielles, nous pouvons désormais confronter les informations obtenues afin de contredire certaines informations obtenues dans les relevés ethnographiques (et autres analyses) ou émettre de nouvelles hypothèses à démontrer scientifiquement.

Lorsque nous comparons les données émises par l'ethnologie, nous pouvons confirmer ou infirmer certaines de ces données :

- Les deux grands types de symptômes énoncés par les relevés ethnographiques sont cohérents. D'un côté, l'apaisement, la gaité, la joie, exercés par la stimulation gabaergique. De l'autre, la folie, la stimulation, la force physique, exercés par la stimulation glutamatergique.
- L'addiction engendrée par la consommation récurrente d'*A. muscaria*, paraît très probable, à la manière de l'addiction actuelle aux benzodiazépines que nous connaissons en France. Même pour ce qui est du système glutamatergique, tous les récepteurs se désensibilisent (50), une fatigue générale pourrait donc hypothétiquement engendrer un besoin de stimulation glutamatergique.
- Malgré les tentatives de Wasson (85) de faire comprendre au lecteur que l'amanite tue-mouches n'est pas mortelle, il semble bien que ce soit parfois le cas, comme nous le voyons de nos jours lors d'ingestions involontaires de nombreux carpophores. Nous pouvons donc insister sur le fait qu'elle n'est pas vraiment toxique à dose raisonnable, mais qu'une ingestion de larges quantités peut tout de même induire la mort (103).
- L'ingestion d'urine est très cohérente avec la pharmacocinétique des isoxazoles. Si l'effet escompté est recherché dans le muscimol, alors le rapport muscimol / acide iboténique augmente dans les urines. Elles sont donc moins toxiques que toutes les formes d'ingestion du champignon. Les isoxazoles sont bien retrouvés sous forme inchangés dans les urines (87,107,109), elles sont donc sûrement intoxicantes également.
- Si l'utilisation sous forme d'infusion dans du jus d'airelle avait vraiment un rôle synergique dans les effets, deux hypothèses seraient possibles (hormis celle d'une réaction chimique entre les deux espèces) : soit l'acidité de l'airelle augmenterait la décarboxylation en muscimol, soit la biodisponibilité des composés serait simplement augmentée grâce à forme liquide. La première hypothèse semble douteuse, car il a été montré qu'en plus d'un pH bas, une température élevée est nécessaire pour obtenir une décarboxylation chimique (43).
- Les isoxazoles sont très hydrophiles, le volume de distribution est sûrement très faible. Ainsi les muscles et les graisses ne doivent pas être un grand réservoir, la concentration plasmatique doit être plus élevée que dans les tissus. Ainsi l'intoxication par ingestion de muscles de rennes doit être plus limitée qu'une ingestion de sang ou d'urines. Il faudrait étudier les liaisons protéiques et la pharmacocinétique générale de ces molécules pour en connaître l'exactitude de leur distribution.
- Beaucoup de relevés ethnographiques et d'analyses tendaient et tendent toujours à dire qu'*A. muscaria* est moins potente lorsque séchée. Comme nous l'avons vu, la quantité de muscimol peut augmenter de façon significative, donc l'action gabaergique aura plutôt tendance à augmenter avec le séchage. Le muscimol étant plus actif que l'acide carboxylique, une dose de 6 mg suffit pour exercer une action psychotrope. Ceci pourrait être retrouvé dans à peine 2g (poids sec) de champignon correctement séché (pour les plus potents parmi les études présentés (35)).
- En connaissant la dualité des mécanismes d'action de l'acide iboténique et du muscimol, nous pouvons émettre une nouvelle hypothèse qui irait dans le sens de l'utilisation d'*A. muscaria*

chez les Berserkers. Ainsi, peut-être que ceux-ci auraient privilégié un mode de séchage plus court, ou les auraient ingérées crues, ceci favorisant la concentration en acide iboténique contre celle du muscimol, augmentant ainsi la stimulation du système glutamatergique contre le système gabaergique. Ainsi, l'intoxication aurait été plus sévère mais moins hallucinatoire. Les effets ultérieurs dus au muscimol après décarboxylation de l'acide iboténique en auraient par contre été démultipliés. Cette hypothèse peut être également émise pour qui voudrait augmenter sa force physique, le rapport acide iboténique / muscimol. C'est ainsi l'inverse de lorsque l'effet escompté est hallucinatoire ou apaisant, où le meilleur séchage prouvé est celui assez lent, au soleil, afin de grandement augmenter les quantités de muscimol, c'est pourquoi si la théorie qu'*A. muscaria* est le Soma s'avérait vraie, les pratiquants auraient eu tout intérêt à exécuter un séchage minutieux. C'est ainsi que beaucoup de théories confondent les symptômes et qui amènent à dire que les états de nervosité et d'action sont moins courants que l'apaisement et la somnolence (163). Cependant, les rapports ethnographiques des symptômes ont été réalisés pour la quasi-totalité sur les peuples sibériens, qui avalent tous leurs amanites tue-mouches séchées. Mais il faut bien rappeler que selon le rapport entre acide iboténique et muscimol le tableau clinique change totalement (33), ce que les peuples sibériens avaient très bien compris en utilisant plutôt les petits spécimens pour le travail et les gros et vieux pour favoriser les hallucinations, les premiers ayant un rapport acide iboténique / muscimol plus élevé (et sûrement une concentration plus homogène – « ils sont plus soumis »). Cette donnée corrobore avec les résultats de (30).

- Les théories actuelles sont en faveur de l'utilisation des solanacées comme inducteurs de la rage des Berserkers. Cependant, il faut noter que les alcaloïdes tropaniques induisent une atonie (utilisée pour la sédation) malgré l'accélération cardiaque. Enfin, à haute dose, ce sont des hallucinogènes, caractérisés par des hallucinations qui paraissent réelles auprès de l'intoxiqué, cette caractéristique étant retrouvée chez les Berserkers (pas de discrimination entre ennemi et allié).
- Le fait qu'*A. pantherina* ne provoque pas l'effet nauséux que provoque *A. muscaria* est probablement encore une fois dû au rapport acide iboténique / muscimol, qui est plus faible chez *A. pantherina*, et non dû au goût du champignon.
- L'action insecticide sur certains insectes a bien été démontrée (27,180). Certains y sont résistants.
- La cuticule était enlevée au Mexique, pour diminuer la toxicité, mais il a ensuite été montré qu'elle est la partie du champignon qui possède le moins d'isoxazoles (32).
- Enfin, il faut tout de même contempler la puissance de l'empirisme (qui montre bien que nous pouvons tirer encore beaucoup de connaissances scientifiques grâce à l'ethnologie) que nous démontre les peuples Sibériens. Sans rien n'y connaître à l'aspect pharmacologique des isoxazoles, leur expérience a démontré des données, qui plus tard, ont été validées par la science, tel que le métabolisme de l'acide iboténique et du muscimol, se retrouvant dans les urines. Une sorte de purification du muscimol est ainsi réalisée (le rapport muscimol / acide iboténique augmentant) à chaque filtration rénale. Ainsi les effets étaient déjà donc connus comme moins indésirables. La puissance du champignon restait intacte même après passage dans un système métabolique. Ou encore que la méthode de préparation change grandement le rapport acide iboténique / muscimol et est de toute importance. Celle-ci était traduite par la croyance en la fatalité induite par la prise de champignons frais. Ce qui compte, c'est que les siècles ont passé et les bonnes pratiques ont perduré jusqu'à nos jours, encore une fois sans y connaître la pharmacologie sous-jacente.

Inversement nous pouvons également émettre de nouvelles hypothèses scientifiques à partir des données ethnologiques :

- Malgré la plus faible concentration en isoxazoles libres dans la cuticule démontrée aujourd'hui, Ott (144) rajoutait que les isoxazoles sont chimiquement combinées avec les pigments. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que, si la cuticule est bien la partie la plus intoxicante (comme le décrivent les relevés), ce serait en grande partie grâce aux isoxazoles couplés aux pigments. Des tests devraient être réalisés en comprenant également ces molécules dans la méthode de dosage. De plus il n'est pas interdit que les pigments modifient la biodisponibilité des isoxazoles, ces premiers étant des molécules plutôt lipophiles, ils pourraient en augmenter l'absorption, et pourquoi pas, selon la pharmacocinétique, augmenter le passage de la BHE.
- Si la théorie des deux syndromes différents pour *A. muscaria* et *pantherina* est exacte, étant donné que l'on remarque beaucoup plus de TGI lors d'intoxications par *A. muscaria*, nous pouvons émettre l'hypothèse qu'elle est directement proportionnelle à la quantité d'acide iboténique dans le tractus gastro-intestinal. Alors, la méthode traditionnelle de séchage semblerait une option intelligente pour diminuer les TGI. Ces hypothèses corroborent avec (178). Dans ce cas, l'administration d'urine diminuerait encore plus les TGI, le système glutamatergique ayant un rôle dans la motilité intestinale.
- Si le champignon ne semble pas causer de dégâts sur le cerveau d'après les relevés, peut-être que l'action gabaergique contrebalance la stimulation glutamatergique de l'acide iboténique. Alors, pur et seul, il produit une neurodégénération, mais en testant les mêmes modèles avec les deux isoxazoles, il serait possible de démontrer l'action inhibitrice de l'excitotoxicité.
 - Par exemple, la toxicité de l'acide iboténique dans le striatum de rats a été diminuée par le muscimol ((56) – performances au MWM améliorées lors d'administration systémique).
 - Autre exemple, la protection de l'excitotoxicité du NMDA par le muscimol a par été montrée dans des neurones de cortex de rat ((181) – quantification de la LDH).
 - Autre exemple, il a été montré par une étude assez récente que le valproate de sodium, un inhibiteur de la GABA-transaminase (augmentant donc le GABA intrasynaptique et intraneuronal), réduit la toxicité de l'acide iboténique sur les neurones du NBM (182). Il en est sûrement de même avec le muscimol, même si leur mécanisme d'actions sont très différents, la stimulation des R-GABA réduisant la toxicité d'une surstimulation glutamatergique.
 - Enfin, il aurait été montré que l'agonisme du muscimol des R-GABA_A réduirait l'activation des R-NMDA dans les neurones pyramidaux, les protégeant de la surexcitation (mécanisme d'action inconnu mais l'hypothèse majeure est l'inhibition de la Nitric Oxyde Synthase (NOS) NMDA-dépendante (Xu puis Tuttolomondo in (27))).
- Inversement, les récepteurs AMPA et NMDA étant impliqués dans les phénomènes de mémorisation à long terme, l'acide iboténique pourrait peut-être contrer les effets amnésiants induits par la stimulation du système gabaergique, typique par exemple chez les benzodiazépines (sans dépasser le seuil excitotoxique).
- Les rennes ayant ingéré des amanites tue-mouches tendent plus à être en état de stupeur selon les relevés. Peut-être que leur métabolisme est différent de l'humain et que la décarboxylation de l'acide iboténique est plus rapide et efficace que chez l'humain, tout en sachant qu'ils n'ingèrent que des champignons frais. De plus, selon Hartwich (in (85)), les moutons semblent immunisés contre les effets. La transamination des isoxazoles pourrait peut-être être plus efficace chez les herbivores.
- Les capacités antalgiques nerveuses utilisées en médecine traditionnelle pourraient être appliquées.
 - Par exemple, actuellement, les recherches sur la physiopathologie des neuropathies persistantes tendent à dire que les changements inhibiteurs GABAergiques qui se

produisent dans les interneurons le long des voies descendantes modulatrices et nociceptives dans le système nerveux central sont censés générer une plasticité neuronale, telle que la plasticité synaptique ou la plasticité fonctionnelle des gènes ou protéines associées, constituant la base de la douleur neuropathique persistante. La plasticité GABAergique primaire observée dans la douleur neuropathique comprend la plasticité homo- et hétérosynaptique des synapses GABAergiques, une diminution de la synthèse du GABA, une sous-expression de l'acide glutamique décarboxylase et du transporteur du GABA, une expression anormale de NKCC1 ou KCC2, ainsi qu'une perturbation de la fonction des récepteurs du GABA (73). Ainsi peut-être que l'agonisme gabaergique pourrait induire un rétablissement de la balance excitation / inhibition.

- Pour ce qui est de l'acide iboténique, ceci pourrait être l'inverse. Il est agoniste des R-NMDA, et leur activation a montré un rôle fondamental dans la PLT, dans l'hyperalgie (et dans celle spécifiquement induite par les opiacés). Par exemple, l'antagonisme des R-NMDA induit par la kétamine est responsable de ses effets spécifiques (effets amnésiants et psychosensoriels, analgésie et neuroprotection – (183)³⁶). Il est donc tentant de croire qu'ici une hyperalgie à long-terme pourrait être induite par application prolongée d'acide iboténique. De plus, l'antagonisme des R-NMDA ayant un rôle antidépresseur, il est également possible de s'imaginer l'action déprimante de l'acide iboténique, et pourquoi pas, une apathie au long-cours. Il faut bien évidemment rappeler que le système de régulation glutamatergique est infiniment plus complexe et est composé de multiples mécanismes de rétrocontrôles.

³⁶ D'ailleurs, verrons-nous peut-être un jour la kétamine administrée comme antidote symptomatique glutamatergique d'une intoxication sévère à champignons à isoxazoles, ou des antagonistes partiels tels que les dérivés de la mémantine.

3 Utilisation contemporaine et mésusages

L'amanite tue-mouche est toujours utilisée actuellement, que ce soit traditionnellement dans certaines cultures mais aussi depuis la redécouverte contemporaine grâce à la recherche, à l'anthropologie et au partage de culture. Ainsi, dans cette partie sera détaillé l'usage qui n'as pas été transmis par tradition mais par échanges et apprentissage. Un cours passage abordera également les usages sacrés contemporains.

La classification du terme "mésusages" peut poser des difficultés, normalement avec une distinction nette entre bons usages et mésusages. Aucun usage n'étant vraiment établi (hormis les usages traditionnels vus précédemment), nous utiliserons donc ce terme (simplement pour faciliter de compréhension et non pour catégoriser) pour parler des usages volontaires récréationnels contemporains, et les cas d'intoxications par confusions avec d'autres espèces fongiques.

De même, il peut être difficile de séparer l'usage récréationnel contemporain de l'usage traditionnel, car *A. muscaria* est utilisée également traditionnellement comme agent inébriant. Nous nous concentrerons donc sur son utilisation par des personnes ayant appris son usage possible par information et non par transmission culturelle du savoir.

3.1 Usage thérapeutique contemporain

De nos jours l'usage d'*A. muscaria* se démultiplie et de nombreux groupes sur les réseaux sociaux existent désormais. Une étude biostatistique très récente a publié une analyse de 5600 déclarations par des usagers du web (réseaux sociaux), se concentrant spécifiquement sur 684 usagers réguliers (184). Parmi ceux-ci, 250 en ont indiqué la raison de la consommation des champignons, 198 le type de champignon ingéré et 236 les effets indésirables rencontrés. L'étude classe l'amanite tue-mouches de nouvelle substance psychoactive (NSP), ou « booster », étant le terme employé pour les nouvelles substances consommées (qu'elles soient à usage thérapeutique ou récréationnel) depuis le 21^{ème} siècle et n'étant pas sous la législation internationale des drogues (étant donc parfois légales selon les pays). Au total, presque 30 % des personnes consommait de l'amanite tue-mouches pour la réduction du stress. Les autres raisons les plus communes étaient la réduction de la douleur, des symptômes d'insomnies, et des symptômes dépressifs (voir Figure 34 (184)).

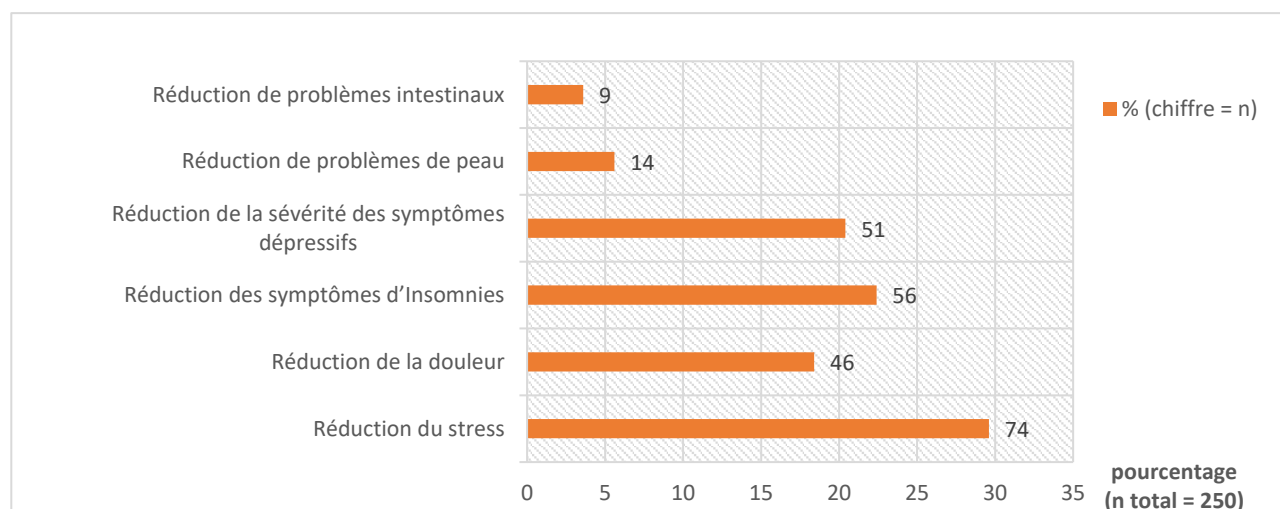


Figure 34 - Raisons de consommation régulière d'*A. muscaria* chez 250 personnes. Les barres affichent les pourcentages, les chiffres adjacents, le nombre exact de personnes (n) (184).

Statistiquement, les hommes et les femmes ne la consomment pas pour les mêmes raisons. Les trois plus importantes raisons (ordre décroissant) chez les femmes étaient les problèmes de peau, la réduction de la douleur, la réduction du stress. Chez les hommes elles étaient la réduction des problèmes intestinaux, la réduction des symptômes de la sévérité des symptômes dépressifs, la réduction des symptômes de l'insomnie. L'étude nous dit que les femmes ont utilisé l'amanite tue-mouches contre les symptômes de céphalée mais le chiffre n'y est pas présenté (la supposition est qu'ils sont classifiés dans les symptômes de douleur).

Les formes de consommations ont également été analysées (n=198). L'amanite tue-mouches était consommée séchée chez 63,6 % des personnes (n = 126). Elle était consommée chez 24,2 % des personnes (n = 48) sous forme de teinture et chez 12,1 % des personnes (n = 24) sous forme d'ambrosie³⁷.

De plus, la majeure forme de consommation chez les femmes fût la teinture (62,5 %), tandis qu'elle fût la forme sèche chez les hommes (72,2 %). Il aurait été important de calculer le X² entre la forme de consommation et les effets indésirables. Les hommes ont plus d'effets indésirables que les femmes, et nous pouvons émettre l'hypothèse que ceux-ci sont sûrement liés à l'ingestion de champignons séchés contre l'ingestion de teinture chez les femmes.

Selon les auteurs, démontrer cette tendance croissante semble être l'une des premières étapes pour entreprendre des recherches plus approfondies dans les années à venir. L'utilisation croissante sans connaissance aspire à de plus grands dangers.

Selon les limites de cette étude, la réalité scientifique peut être différente, étant ici une enquête à données subjectives. De plus, aucune indication sur les doses, les posologies et leur répétabilité n'ont été données par les usagers. Enfin, comme le soulignent les auteurs, de nouvelles recherches sur les autres molécules actives que les isoxazoles doivent être menées quant aux méthodes de préparation. Il n'y par exemple pas d'études scientifiques actuellement comparant la concentration en mercure ou en amavadine dans les différentes formes galéniques.

Enfin, ce travail n'ayant pas pour vocation de promouvoir l'utilisation d'*A. muscaria*, il sera fait mention des usages communs sur les sites commerciaux sans les citer. Notamment (à peu de choses près les mêmes que la précédente étude – sans ordre précis) : stress, anxiété, insomnies (ou difficultés à s'endormir), amélioration des fonctions cognitives, créativité, douleurs nerveuses ou articulaires, aide à l'activité physique. En règle générale, elle semble plus commercialisée sous forme orale pour son utilisation psychotropique et sous forme de teinture pour son action antalgique en application cutanée.

Sans les citer, de nombreux livres sont parus, promulguant ses capacités à améliorer la santé³⁸ ou la spiritualité. Ils peuvent notamment donner des recettes, des astuces de préparations pour limiter les effets indésirables, noter les contre-indications et les différentes doses à administrer selon l'utilisation, notamment où l'un les détaille en microdosage³⁹ : appétit, digestion, reflux gastro-

³⁷ Deux définitions semblent exister pour l'ambrosie, qui n'est pas définie dans l'article. La première étant une extraction hydraulique, le plus souvent avec un jus de fruit. La deuxième étant la culture du mycélium dans du jus de fruit, continuellement produisant les isoxazoles. À la manière de la bioproduction, une inoculation par poudre de champignon séchés est réalisée, puis le liquide est entreposé puis récupéré après plusieurs jours. La bioproduction d'isoxazoles devient alors constante, et le mycélium est réutilisé à chaque batch, où l'on rajoute de nouveau la source calorique, le jus de fruit. La première définition semble celle présentée par l'article. Cette forme pose l'hypothèse que la production *Amanita* à cause de leur ectomycorhize serait seulement sur l'obtention de corps fructifères. Ainsi, par extension, ici, la forme teinture semble donc être une extraction hydro-alcoolique, l'extraction hydraulique étant déjà utilisée.

³⁸ Un sondage avec 1642 répondants sur leurs utilisations en microdosage dans diverses pathologies a été réalisé.

³⁹ Ingestion de substances hallucinogènes en petite quantité quotidiennement à dose non-hallucinatoire.

œsophagiens, constipation, asthénie, dépression, substitution des anti-dépresseurs, autisme, rhume, amélioration de la vision des couleurs et de l'acuité visuelle, eczéma, psoriasis, brûlures cutanées (jusqu'au 3^{ème} degré), créativité, épilepsie, goitre thyroïdien, hypertension, thymorégulation, algies (arthrite, arthrite rhumatoïde, douleurs musculo-squelettiques, crampes menstruelles, migraines, douleurs neuropathiques), prostatites, troubles du sommeil, récupération après arrêt cardiaque, œdème des membres inférieurs, aide au sevrage addictif (alcool, amphétamines, cocaïne, designer drugs⁴⁰, opioïdes), améliorations des performances physiques / sportives. Les contre-indications étaient : pathologie mentale, femmes enceintes ou allaitantes, antécédents ou présences de lithiases urinaires. L'amanite panthère était déconseillée en microdosage.

3.2 Usage récréationnel contemporain

L'usage récréationnel est en expansion en Amérique et en Europe (184). Entre 2010 et 2018, parmi les 312 expositions à des champignons à isoxazoles répertoriées par la American Association of Poison Control Centers (AAPCC), 46 % seraient des ingestions volontaires (103).

J. Ott a réalisé une étude sur les utilisations des amanites à syndrome panthérinien en 1976 (141). Celui-ci a pu observer une grande différence entre les expériences des utilisateurs accidentels et intentionnels grâce à une enquête auprès de 9 utilisateurs accidentels et 9 utilisateurs intentionnels d'*A. muscaria* dans l'État de Washington. Les utilisateurs intentionnels avaient en moyenne 30 expériences par personne, tandis que les utilisateurs accidentels n'en avaient eu qu'une seule chacun. Toutes les expériences décrites impliquaient une ingestion par voie orale.

7 des utilisateurs accidentels avaient trouvé l'expérience très désagréable, dont 4 avaient craint la mort. 3 avaient ressenti des nausées, 7 de la somnolence (dont cinq ont perdu conscience), 3 des spasmes musculaires, 2 une faiblesse musculaire, 3 une perte d'équilibre et de coordination, et 7 avaient eu des hallucinations. La plupart de ces victimes avaient renforcé des attitudes négatives envers les champignons et ne pouvaient pas concevoir de les ingérer intentionnellement.

Tous les utilisateurs intentionnels avaient trouvé l'expérience agréable, et beaucoup l'ont trouvée très agréable. Trois membres de ce groupe ont ressenti des nausées, seuls deux avaient ressenti de la somnolence (sans perte de conscience signalée). Un a signalé une perte d'équilibre et de coordination, et un autre a signalé une faiblesse musculaire et des spasmes musculaires. Toutes les personnes de ce groupe avaient vécu des formes d'hallucinations. Toutes avaient déjà eu des expériences antérieures avec des drogues hallucinogènes. Dans certains cas, les utilisateurs intentionnels avaient ingéré une quantité plus élevée de champignons que les victimes accidentelles. Selon Ott, les utilisateurs intentionnels, du fait qu'ils cherchaient activement l'expérience, avaient une attitude beaucoup plus positive envers les effets que les utilisateurs du groupe accidentel. De plus, en se basant sur leurs expériences passées, les utilisateurs intentionnels exerçaient sans aucun doute un certain contrôle sur le cadre et le contexte (le fameux « Set and Settings »). Ott est convaincu que les effets négatifs vécus par les utilisateurs accidentels étaient le résultat de leurs attitudes mycophobiques. Après avoir ressenti les effets subjectifs de l'intoxication à *Amanita* pour la première fois, les utilisateurs accidentels croyaient généralement avoir ingéré des champignons mortellement toxiques et se croyaient donc face à la mort. Ott a testé personnellement *A. pantherina* et décrit les mêmes symptômes que décrit précédemment. Rajoutons seulement qu'il a vécu un état dissociatif pendant 5h où il ne pouvait communiquer avec le reste du groupe. À sa troisième tentative, après ingestion de 30g séchés d'*A. muscaria*, son expérience était également positive, sans effets indésirables. Il a noté cette fois-ci avoir ressenti des

⁴⁰ Équivalent aux isostères créés par des chimistes à but d'obtenir une molécule légale. Autre nom : sels de bains.

effets muscariniques distincts, caractérisés par une salivation abondante et une légère transpiration (3 de ses amis avaient les mêmes symptômes). Les symptômes muscariniques n'étaient pas du tout désagréables. Selon lui, les effets pourraient être dus à la muscarine présente dans les carpophores (auquel cas *A. muscaria* de Washington [peut-être f. *flavivolvata* ?] doit contenir une concentration beaucoup plus élevée de muscarine que ce qui est rapporté pour les spécimens européens), ou bien ils pourraient être provoqués par un composé non identifié jusqu'à présent avec une activité muscarinique. Il rajoute enfin que les doses sont très aléatoires.

Ott a ensuite réalisé une étude ethnographique sur les champignons hallucinogènes aux États-Unis en 1978 (144), déclarant qu'*A. muscaria* semblait très utilisée dans l'ouest de l'état de Washington et dans l'ouest de l'Oregon, et également utilisée dans le nord de la Californie (Marin et Sonoma surtout). La plupart des usagers coutumiers semblaient préférer *A. pantherina*. De la même façon que l'utilisation traditionnelle, certains utilisateurs séchaient les champignons pour un usage ultérieur. D'autres séchaient seulement le revêtement piléique pour ensuite le fumer pour un usage psychotrope. Parfois, le chapeau entier du champignon était fumé. D'autres utilisateurs consommaient les champignons frais, soit seuls, soit en combinaison avec d'autres aliments, comme par exemple certaines espèces contenant de la psilocybine. Selon les estimations de Ott, environ une demi-tasse d'*A. pantherina* ainsi préparée est suffisante pour produire des effets hallucinogènes. Peut-être deux fois plus d'*A. muscaria* serait nécessaire pour produire des effets similaires. Des champignons séchés datant d'un an avaient encore une action psychotrope. Une autre enquête est également décrite dans l'étude, avec des résultats similaires.

Les cas d'utilisations récréationnelles sont en expansion dans beaucoup de pays, et les cas d'intoxications nécessitant prise en charge médicale restent nombreux (185). Comme ainsi présenté précédemment, les champignons à isoxazoles font partie des NSP et les usages récréatifs ne vont très certainement pas aller en diminuant dans les prochaines années.

Comme le rappelle une étude par sondage à propos des approches psychocomportementales des usagers envers les Substances Psychoactives Naturelles (SPN), ces SPN sont très différentes des NSP (186). Pourtant, la majorité sont classées dans cette dernière catégorie, sans distinction entre les nouveaux dérivés isostères de synthèse temporairement légaux (de psychotropes actuellement illégaux) et les traditionnelles plantes psychotropes (des SPN), qui ont souvent un profil de sécurité et un cadre démontrés par les utilisations traditionnelles. Ce sondage sur 594 usagers de SPN nous présente l'utilisateur typique comme un individu adulte bien éduqué qui utilise les SPN de manière sporadique. Les substances les plus utilisées étaient les champignons *Psilocybe* (88,5 %) et l'ayahuasca (51 %). Les utilisateurs ont déclaré que l'utilisation de SPN avait une influence positive sur leur vie, et indiqué un bon état de santé mentale. Au total, 92 usagers ont déjà utilisé de l'amanite tue-mouches (16,9 %), dont 86,7 % sporadiquement, et 12,2 % l'avaient consommé il y a moins d'un an. La plupart les ont obtenues en les ramassant (n = 50), ou obtenues par des amis (n = 23). Environ la moitié ont reporté en avoir pris seuls (n = 49) et l'autre moitié avec des amis (n = 52). L'usage était récréationnel chez 16 répondants (contre 6 comme usage néo-chamaniste et 3 comme usage chamanique). Chez 39 répondants leur/s expérience/s avai(en)t n'avait pas eu d'impact sur leur vie, et chez 32 répondants elle(s) avai(en)t eu un impact positif (impact très positif = 16 / impact négatif = 2 / impact très négatif = 1). Les auteurs rappellent que cette dernière question doit être traitée avec prudence, car premièrement, les données ont été recueillies à partir d'un seul élément demandant aux participants de rapporter leur expérience subjective, et deuxièmement, l'échantillon était réalisé à partir de participants volontaires, induisant un biais dans ces réponses.

Une étude similaire a été produite en Slovaquie (187). Sur 68 répondants slovaques, 10 avaient déjà utilisé de l'amanite tue-mouches. Internet était la source principale d'introduction au fait d'être hallucinogène. La plupart en ont entendu parler par des membres de leur famille quand ils étaient

enfants et croyaient qu'elle était toxique. La curiosité était la principale raison d'essayer. Seul un participant utilisait régulièrement le champignon, les autres ayant arrêté en raison de nausées. 3 répondants ont commenté que son usage devait être fait raisonnablement.

3.3 Usages sacrés contemporains.

À la manière du chapitre précédent, les usages sacrés contemporains sont difficilement classifiables comme usages récréationnels, réappliquant les usages sacrés traditionnels mais par l'apprentissage, et non par la transmission de coutumes. Les usages néochamanistiques y seront donc inclus. Les groupes néochamanistiques à usage d'*A. muscaria* (parfois directement appelé « Soma », en lien avec le livre de Wasson) sont en pleine expansion et l'ampleur est grandissante avec les moyens technologiques modernes. Beaucoup d'informations et de désinformations sont accessibles directement depuis les moteurs de recherches classiques. Des notions ethniques post-néolithiques sont également reprises, laissant apercevoir des groupes de « chamanisme celte », « chamanisme nordique », « chamanisme saxon ». Cette culture est en lien très étroit avec la culture psychédélique et y a vu le jour dans les mêmes années (fin des années 1960, début 1970).

Par exemple, Ott (144) a noté à cette époque l'adoption de l'utilisation rituelle des champignons hallucinogènes par certaines églises orientées vers les hallucinogènes. L'Église du Sermon Unique (Californie), les aurait utilisés dans ses rituels. L'Église de l'Arbre de Vie à San Francisco utilisait également des champignons hallucinogènes comme sacrements dans des rituels religieux. Ce groupe a adopté des espèces contenant de la psilocybine, les espèces hallucinogènes d'*Amanita* et *Gymnopilus spectabilis* comme sacrements, ainsi que des dizaines d'autres espèces de plantes hallucinogènes.

De la même façon que les études ethnologiques qui se déroulent sur des peuples autochtones, certaines peuvent être réalisées sur des groupes récents, faisant appel à la notion classifiée de néochamanisme (voir (169)). À ma connaissance, aucune étude ethnologique n'a été réalisée sur l'utilisation de champignons à dérivés isoxazoles en néochamanisme, cette utilisation pouvant reprendre les utilisations traditionnelles et en modifier ou non les coutumes associées. Seuls des cas d'intoxications volontaires sont recensés, à des fins récréatives. D'autres études sur les nouveaux groupes chamanistiques existent (voir bibliographie de (169)). Dès lors, nous pourrions observer, peut-être, dans un futur proche, des études sur les néochamanismes avec des rites associés à l'usage d'*A. muscaria*, pour les mêmes raisons qu'évoquées précédemment en usage traditionnel, mais ici par le biais de nouveaux groupes que ceux faits d'usage⁴¹.

Enfin, comme en usage médicinal, de nombreux livres et sites internet prônent désormais l'usage d'*A. muscaria* en tant qu'entheogène. Ils reprennent la plupart du temps les données ethnographiques et archéologiques pour démontrer son usage ancestral et donc sa sécurité, et comme parfois recensé, elle est prônée comme substitut légal aux *Psilocybes*.

⁴¹ Des études anthropologiques sont déjà produites mais aucune étude sur l'utilisation n'en est faite. Par exemple en Russie (188).

3.4 Confusions

Les confusions mycologiques sont nombreuses chaque année et des cas d'intoxication non volontaires d'amanites à isoxazoles sont recensées en grand nombre en France et dans le monde.

Dans l'étude rétrospective de la NAMA de 2006 sur plus de 2000 cas d'intoxications par champignons reconnaissables (104) (voir chapitre 1.5 Syndrome panthérinien), au total, 13 % des champignons à isoxazoles avaient généré des troubles sur la totalité des troubles causés reportés. 107 cas adultes et 2 cas enfants ont été intoxiqués par *A. muscaria*, 104 cas adultes et 5 cas enfants ont été intoxiqués par *A. pantherina*. Un seul mort a été dénombré lors d'une intoxication par *A. muscaria*, mort par le froid dans une tente après consommation. Les cas d'intoxications ne sont donc pas rares du tout et les confusions restent très présentes.

Dans l'étude rétrospective réalisée une période de 33 ans des cas recensés d'intoxications fongiques au CMU de Ljubljana (33), les auteurs ont recensé un seul cas où *A. muscaria* a été ingérée intentionnellement en raison de ses effets hallucinogènes. Dans tous les autres cas, elle a été ingérée par confusion avec des espèces comestibles. 75 % des patients (25/32) avaient déclaré avoir ingéré *A. caesarea*. Dans tous les cas d'empoisonnement à *A. pantherina*, les champignons ont été confondus avec des espèces comestibles. 41 % (7/17), les patients ont affirmé avoir mangé *A. rubescens*, 3 patients ont confondu *A. pantherina* avec *Macrolepiota procera* et un avec *Agaricus bisporus*. Tous les empoisonnements ont eu lieu entre juillet et octobre.

Un cas de confusion d'*A. muscaria* var. *guessowii* avec *Amanita hemibapha* var. *ochracea* a été rapporté au Minnesota (16).

Petite aparté, les intoxications chez les animaux de compagnies sont également très courantes (104,189). Lorsqu'une identification mycologique n'a pas pu être réalisée, l'euthanasie est parfois réalisée à la vue du coma de l'animal. Cependant, il pourrait se rétablir spontanément après quelques jours (que ce soit chien ou chat). De la même façon que chez les humains, l'atropine est parfois administrée, aggravant parfois les symptômes. L'utilisation de benzodiazépine cause également une synergie de la dépression du SNC. Dans cette situation, il ne faut la plupart du temps pas traiter l'animal et le laisser se rétablir (au cas par cas suivant la gravité de l'intoxication).

3.4.1 *A. muscaria* avec *A. caesarea*

La plupart des confusions dans le monde sont faites entre *A. muscaria* (fausse-oronge) et *A. caesarea* (orange) (33).

A. caesarea possède les caractères morphologiques suivants (3) (voir Figure 35 (190)) :

- Un piléus de 5 à 19 cm de diamètre, hémisphérique puis étalé-convexe, régulier. Un revêtement piléiques lisse, brillant, viscidule, séparable. Il est d'un beau rouge-orangé, vif ou orange soutenu, pouvant pâlir plus ou moins à maturité, avec parfois de larges lambeaux blancs et épais du voile général. La marge est cannelée sur 0,7 à 1 cm.
- Des lames libres, larges (jusqu'à 1,6 cm), bifurquées vers la marge, à nombreuses lamelles et lamellules tronquées à angle obtu, jaunes, avec une arête subfloconneuse concolore.
- Un stipe de 6 à 13 cm de longueur et 1,5 à 2,5 cm de diamètre, cylindrique, à base large jusqu'à 5,5 cm au niveau de la volve (non bulbeux), ferme, vite farci au centre d'une moelle cotonneuse, jaune, lisse sous l'anneau, légèrement cannelée au-dessus.
- Un anneau ample, épais, membraneux, jaune, légèrement cannelé au-dessus, ouateux dessous.
- Une volve membraneuse, en créneaux, épaisse, haute (jusqu'à 6 cm), sacciforme, écartée du stipe, résistante blanche à l'extérieur, blanche ou lavée d'orangé à l'intérieur sauf à la commissure du stipe où elle est jaune. Le limbe interne reste solidaire de la volve, situé dans

une position assez haut au-dessus du niveau où la volve se détache du stipe. Le voile est bitangent. À l'état juvénile, le champignon ressemble à un œuf qui éclot, laissant apparaître la couleur du piléus.

- Une chair ferme, épaisse, blanche, sauf sous le revêtement piléiques et dans le cortex du stipe où elle est jaune. Odeur subnulle, saveur douce très agréable non définissable.
- Des spores ellipsoïdes de 8,5 à 12 µm de long et 6 à 8 µm de large, non amyloïdes, très hétérogènes. Parfois le sommet est plus effilé.

Cette espèce assez commune en France, fréquente en Europe méridionale, excellente comestible, thermophile poussant d'août à novembre aussi bien en terrain calcaire que siliceux surtout sous les feuillus mais parfois les résineux, doit donc se différencier sur le terrain d'*A. muscaria* par l'examen de la présence d'une belle volve en sac, de la présence de lamelles jaunes et d'un anneau cannelé sur le dessus, lisse en dessous, sans restes de flocons, plus résistant qu'*A. muscaria* (visible sur la Figure 35 (190)), et l'absence de flocons ou verrues (présence au maximum de plaques). Ce sont les caractères indispensables pour éviter la confusion. Il faut toujours bien chercher cette volve, qui peut être enfouie sous terre. Sur la Figure 36 (191), nous pouvons voir une superbe photographie, mais avec sûrement une confusion dans l'identification. À la date de visite du site, elle a été caractérisée par l'auteur *A. caesarea*. Cependant on remarque bien les restes de voile sur l'anneau et l'absence de cannelures (il est finement strié en sa partie haute mais cotonneux en soit). Les lames sont non visibles mais sûrement jaunâtres à la vue de la marge. Les flocons nous indiquent un caractère supplémentaire de reconnaissance mais auraient pu être absents. Pour cet échantillon, il faudra donc absolument le déterrer pour voir l'absence ou non d'une volve en sac. Enfin, les cannelures à la marge sont souvent très contrastées chez *A. caesarea*, dès la séparation du voile partiel. Il semblerait, à la vue de cet anneau finement strié en son haut et de ces flocons très détersiles, que cette espèce soit de var. *aureola*, car cette couleur de stipe jaune crème similaire à l'orange n'est pas caractéristique d'une variété d'amanite tue-mouche.



Figure 35 - Différents spécimens d'*A. caesarea*, avec différents stades de développement. Le caractère charnu du champignon est bien appréciable ici – Observation d'Italie (190)



Figure 36 - Spécimen qui semble être ici *A. muscaria*, montrant bien la confusion possible. Il faut étudier la volve ici pour affirmer l'espèce – Observation d'Allemagne (191).

- La **var. lutea** diffère du type par le piléus jaune doré et les lames, le stipe et l'anneau seulement jaunâtre, ainsi que par la volve étant teintée de brunâtre à l'extérieur. Sa confusion portera essentiellement sur *A. muscaria* f. *aureola* ou *A. junquillea*.
- Une **var. alba** existe. La confusion la plus dangereuse portera alors sur les espèces blanches à syndrome phalloïdien, qui présentent des caractères similaires. Il en est de même pour *A. muscaria* var. *alba*

Beaucoup d'autres confusions avec *A. muscaria* ou *A. caesarea* sont possibles (notamment *A. flavorubescens*, espèce américaine qui s'installe en Europe, de comestibilité inconnue, similaire à *A. rubescens*, peut parfois arborer une couleur jaune-orangée à orange, à brun bronzé une fois mature, mais possède un pied plus épais – ou avec *A. erythrocephala*, qui possède un piléus d'emblée rouge orangé et en voile général blanc mais jaune à sa face interne, et un stipe jaune seulement en surface – ou encore avec *A. heterochroma*, dont le voile général possède une coloration grise remarquable, avec un piléus d'abord jaune citrin puis systématiquement brun en vieillissant, très foncé au centre, et des lames jaunâtres). La var. *regalis* a par exemple été confondue avec *Macrolepiota procera* (17).

3.4.2 *A. pantherina* avec *A. rubescens*, *A. excelsa* et var. *spissa*

La plupart des intoxications dues à des confusions sont faites entre *A. pantherina* et *A. rubescens* (33), mais des confusions avec *A. excelsa* var. *excelsa* et var. *spissa* peuvent exister.

A. rubescens (***A. rubescens* var. *rubescens* f. *rubescens***) possède les caractères morphologiques suivants (3) (voir Figure 37 (192)) :

- Un piléus de 3 à 21 cm de diamètre, d'abord hémisphérique à campanulé, puis plan, voir à bord relevés, à marge non cannelée. Le revêtement piléique est séparable sur les 4/5 du rayon, viscidule, brillant, initialement blanchâtre à grisâtre pâle, avec éventuellement des nuances jaunâtres à olivâtres, puis se maculant irrégulièrement de brun rougeâtre, pouvant prendre des tons brun-rouge violacé lors de sécheresse, généralement couvert au début par le voile général grisâtre pâle, fragile et détersile, souvent rosissant à vinassant à la face externe avec l'âge, formant des verrues polyédriques, pyramidales ou petites et longuement coniques, passant vers la marge à des plaques farineuses polygones ou des verrues étirées.
- Des lames de 0,2 cm à 1 cm de largeur, libres à maturité, assez serrées, blanc lavé de crème carné, parfois nuancées de rosâtre, se maculant de rougeâtre à brun rougeâtre avec l'âge ou après sécheresse. Présence de lamelles et lamellules arrondies ou tronquées avec angle obtus.
- Un stipe de 4 à 20 cm de longueur et 1,2 à 4,2 cm de diamètre. Il fait entre 2 cm et 2,6 cm au niveau du bulbe napiforme, dont l'élargissement est progressif. Le revêtement du stipe, initialement blanc, se rompt en zones annulaires zigzagantes, et devient plus ou moins lavé de grisâtre ou rosâtre, puis brun rougeâtre, de plus en plus vers la base, dont il devient très brun-rouge violacé par sécheresse (avec craquelures subhorizontales). Le haut du bulbe et la partie juste au-dessus portent souvent des flocons blanc rosé grisâtre, restes du voile.
- Un anneau membraneux, blanc, puis rosissant, parfois très tôt rose, avec de fines squamules à sa face inférieure, cannelé sur la face du dessus, avec à sa marge des flocons rougissant du voile général. Il est poursuivi sur son dessus par une gaine striée longitudinalement, apprimée jusqu'à l'insertion du piléus.
- Un voile général friable, initialement blanchâtre, rapidement rosissant, puis finalement grisonnant, laissant des restes de verrues, flocons ou plaques farineuses sur le haut du bulbe basal du stipe et sur le piléus.
- Une chair blanche, se teintant de rose à brun rougeâtre dans les blessures. La chair sous le revêtement piléique est d'emblée colorée de gris-brun, et la chair sous-jacente peut être aussi teintée de cette couleur. Odeur subnulle, saveur d'abord subnulle puis un peu amère avec l'âge.

- Les spores sont largement ellipsoïdes à ellipsoïdes, de 1,19 à 1,73 µm de longueur et 1,23 à 1,73 µm de largeur. Ils sont cylindro-elliptiques à ovoïdes.
- Chair rosissante, squames ochracées ou vineux sale.

Cette espèce, très commune en France et très largement répandue en Europe, qui pousse de juillet à décembre, parfois aussi lors de printemps très pluvieux en mai-juin, surtout sur terrain acide aussi bien en plaine qu'en montagne, adaptée aussi bien au feuillus qu'aux résineux, très bon comestible lorsque bien cuit, possède des glycoprotéines hémolytiques détruites par la chaleur à partir de 70°C, induisant un syndrome hémolytique si non cuites. Dans le cas d'une confusion, c'est un mycophage qui aurait eu l'intention de cuire ses champignons sans eau (par exemple revenus) qui pourrait s'intoxiquer avec *A. pantherina*. Elle doit donc se différencier sur le terrain d'*A. pantherina* par l'examen de la présence de cette chair dite rosissante, lorsque l'on la coupe par exemple, de ces squames ochracées et du revêtement du stipe rosissant et cet anneau bien ample qui est cannelé sur le dessus et lisse en dessous. Sur la Figure 37 (192), nous pouvons remarquer cette teinte rosissante sur les deux exemplaires, l'un juvénile, l'autre mature, qui sont dans la partie gauche de la photo. L'anneau cannelé est également bien visible, alors qu'à droite, deux exemplaires d'*A. pantherina* sont d'un blanc pur et l'anneau est presque absent, très friable, de diamètre court. Seule *A. pantherina* est cannelée à la marge. *A. rubescens* ne possède pas de volve mais seulement le bulbe basal.



Figure 37 - Deux spécimens d'*A. rubescens* à gauche, juvénile et mature, contre deux spécimens d'*A. pantherina* à droite, juvénile et mature. La ressemblance est forte – Observation d'Allemagne (192)

- La **f. alba** ne diffère du type que par son piléus initialement blanc puis rosissant tardivement, par tâches, au cours de l'étalement.

Bien d'autres formes et variétés existent.

A. excelsa var. excelsa possède les caractères morphologiques suivants (3) (voir Figure 38 (193)) :

- Un piléus de 5 à 12 cm de diamètre, convexe à presque plan, parfois avec un large mamelon bas, gris clair légèrement brunâtre à gris-brun, devenant progressivement plus pâle vers la marge, qui peut finir par être légèrement cannelée avec l'âge. Le revêtement piléique est presque entièrement séparable, viscidule, gras au toucher, brillant, lisse avec apposées des fibrilles innées, avec quelques restes du voile général sous forme de plaques, de flocons ou de verrues de blanchâtres à grisâtres.
- Des lames de 0,4 à 0,9 cm de largeur, blanchâtres à crème avec souvent un très léger reflet rosé. Il y a des lamelles et des lamellules tronquées avec un angle obtus ou après une courbure progressive. L'arête est finement floconneuse.

- Un stipe remarquable, avec une partie basale profondément enfouie dans le sol. Il mesure de 5 à 15 cm de longueur (généralement plus long que le diamètre du piléus), et 1 à 2 cm de large, est subcylindrique. Il s'étend en diamètre généralement vers le bas jusqu'à un léger bulbe basal. Le stipe est plus ou moins radicant, blanc à blanchâtre, parfois légèrement grisonnant, avec, dans le quart supérieur, un anneau membraneux finement strié à sa face supérieure comme la portion du stipe située au-dessus, alors que la partie du stipe au-dessous de l'anneau est plus ou moins poudrée, devenant subsquameuse vers le bulbe (parfois jusqu'à mi-hauteur du stipe) par excoriation du tissu superficiel, ces squames se tachant souvent de brun grisâtre pâle, avec en plus, des restes du voile général (flocons ou petites plaques) qui peuvent rester collés sur la partie du stipe située juste au-dessus du bulbe.
- Un anneau membraneux, pendant, blanc, strié à la face supérieure, les stries se prolongeant sur la partie du voile partiel apprimée au stipe au-dessus de l'anneau.
- La volve est petite, plus ou moins radicante, blanche à blanchâtre jusqu'à légèrement grisonnante.
- Le voile général est friable, blanchâtre à grisâtre, laissant des flocons, verrues ou plaques très détériorables (souvent absents des exemplaires matures) vers la base du stipe, au niveau et au-dessus du bulbe basal, et sur le piléus.
- Une chair blanche, devenant très lentement roussâtre dans les endroits abimés. Sur les exemplaires frais, l'odeur est typique d'une éponge mal lavée, mais par temps sec elle peut devenir iodée. Saveur douce, non raphanoïde.
- Des spores largement ellipsoïdes à ellipsoïdes (rarement oblongues) de 7 à 13 µm de longueur et 5 à 8 µm de large. Elles sont lisses, hyalines et non amyloïdes.

Cette espèce commune en France, largement répandue en Europe, comestible sans intérêt, poussant de juillet à novembre (surtout en été), même à haute altitude, en terrain acide sous résineux ou feuillus acidophiles, doit donc se différencier sur le terrain d'*A. pantherina* par l'examen de la présence du revêtement du stipe (ou caulocutis) poudreux (dit en poudre de chocolat) puis subsquameux (bien visibles sur les spécimens de droite de la Figure 38 (193)). C'est le critère principal de différenciation. L'anneau est également cannelé chez *A. excelsa*, qui a la marge du piléus non cannelée, et non chez *A. pantherina*, qui a la marge du piléus cannelée. Les restes de voile du revêtement piléique sont souvent squameuses et épaisses mais peuvent être floconneuses comme *A. pantherina*.



Figure 38 - Différents spécimens d'*A. excelsa* var. *excelsa* à différents stades de développement. Le revêtement poudreux est bien visible sur les spécimens de droite – Observation d'Espagne (193)

- La **f. *subcandida*** est blanche, avec un piléus blanc légèrement soyeux à centre nuancé d'ocre jaunâtre. La confusion la plus dangereuse portera également alors sur les espèces blanches à syndrome phalloïdien.

A. excelsa var. spissa, présentée ici entièrement, était précédemment une espèce à part entière (*A. spissa*). Elle possède les caractères morphologiques suivants (3) (voir Figure 39 (194)) :

- Un piléus de 3 à 8 cm de diamètre, d'abord hémisphérique puis plan-convexe, voir concave à maturité. La marge est non cannelée sauf lors de déshydratation sur de vieux spécimens. Le revêtement est détachable presque entièrement, brun-grisâtre plus ou moins foncé, à fibrilles innées sombres sur fond plus pâle, à disposition radiaire, viscidule par temps humide, lisse et brillant par temps sec, disposé (ou dénué) des restes très détersiles du voile général, blanc sale à gris, formant des verrues ou des plaques, plus ou moins régulièrement distribuées.
- Des lames de 3 à 8 mm de largeur, très serrées, faiblement ventrues, d'un blanc un peu glauque à crème pâle, avec une nuance de rosâtre en lumière naturelle. Présence de lamelles, soit s'atténuant progressivement vers le stipe, soit tronquées en formant un angle obtus plus ou moins ouvert et à sommet généralement émoussé.
- Un stipe de 6 à 13 cm de longueur et 0,7 à 1,4 cm de diamètre, grossissant jusqu'à 1,8 cm au-dessus du bulbe basal, qui mesure jusqu'à 2,7 cm. Le stipe est subglobuleux ou napiforme à conique subradicant, subcylindrique au-dessus, s'amincissant légèrement et progressivement vers le haut avant de s'élargir un peu, immédiatement avant l'insertion avec le piléus. Au-dessus de l'anneau, le voile partiel blanc se poursuit jusqu'à l'insertion au piléus en une gaine striée longitudinalement par la cicatrice des lames et souvent déchirée subhorizontalement par la croissance en longueur du stipe en formant des zébrures plus pâles sur le revêtement du stipe un peu plus coloré qui transparait entre les déchirures. Le sommet du bulbe est normalement orné par deux ou trois lignes annulaires qui passent, plus haut sur le stipe, à des lignes discontinues, zigzagantes, de restes grisâtres du voile général, étirés et dissociés par l'élongation du stipe. Plus rarement le bulbe peut porter quelques plaques de voile général grisâtre et même, lorsque la croissance a, par exemple eu lieu dans un tapis de mousses épais, c'est la presque totalité du voile général friable qui reste à ce niveau en larges lambeaux subannulaires, mais non collés au stipe et s'en détachant rapidement lors des manipulations, ou plus généralement, demeurant dans le sol lors de la récolte.
- Il possède un anneau descendant, blanc, membraneux, strié à sa face supérieure par la cicatrice des lames, lisse en dessous, souvent bordé de restes du voile grisâtres. Il est inséré entre $\frac{1}{4}$ et $\frac{1}{3}$ supérieur.
- Le voile général est très friable, de blanchâtre à grisâtre, parfois plus sombre, laissant des restes de flocons, de verrues ou de plaques très détersiles sur le piléus et vers la base du stipe, au sommet du bulbe et un peu au-dessus. Très rarement, la couche externe du voile général, plus membraneuse laisse, comme chez *A. pantherina*, une courte volve circonscrite au-dessus du bulbe basal du stipe (f. *pantherinoides*).
- Une chair blanche, souvent teintée de gris-brun sous le revêtement piléique, particulièrement dans la zone discale, mais se tachant très lentement de brun-rouille après blessure, d'odeur plus ou moins nettement raphanoïde et de saveur équivalente.
- Des spores de 7 à 9,5 μm de longueur et 5 à 7 μm de largeur, largement ellipsoïdes à ellipsoïdes. Parfois ovoïdes, et rarement larmiformes.

Cette espèce très commune en France, largement répandue en Europe, poussant en été et automne, de juillet à novembre, généralement en montagne sous les résineux et sûrement sous les feuillus, comestible médiocre, doit donc se différencier sur le terrain d'*A. pantherina* (surtout f. *abietum*) par l'examen de la présence de cette gaine striée au-dessus de l'anneau, qui peut se rompre et du brun chiné sur le revêtement en-dessous de l'anneau (bien visibles sur la Figure 39 (194)). Les cannelures sont très visibles sur l'anneau et la gaine. Elle est également très souvent confondue avec *A. excelsa* var. *excelsa*, qui a un stipe plus radicant (ou profondément enfouie), est plus élancée, et n'a pas la même odeur. La var. *excelsa* est souvent plus pâle de piléus.



Figure 39 - Différents spécimens d'*A. excelsa* var. *spissa* à différents stades. La gaine craquelée et les chinures sont bien visibles – Observation d'Espagne (194)

- La f. ***pantherinoides***, très rare, possède une volve circonscise au au-dessus du bulbe basal du stipe. Elle est donc d'autant plus confondable avec *A. pantherina*.
- La f. ***alba*** diffère par son sporocarpe entièrement blanc, et possède la même odeur nette. La confusion la plus dangereuse portera également alors sur les espèces blanches à syndrome phalloïdien.

Beaucoup d'autres confusion d'*A. pantherina* ou des espèces présentées sont possibles (notamment avec *A. vaginata*, bon comestible, qui possède un piléus de couleur similaire, pas d'anneau et une volve en sac, et ressemble à un œuf qui éclot comme *A. caesarea*, trop proche d'*A. phalloïdes* pour la cueillir sans connaissance parfaite de l'espèce – ou encore *A. junquillea*, qui possède les isoxazoles responsables du syndrome panthérinien et dont un cas d'intoxication a déjà été rapporté (in (4), qui est bien plus jaune doré avec un revêtement plus viscidule à subvisqueux, et les débris étant plutôt sous formes de plaques).

En règle générale, au vues de la gravité possible d'intoxications par syndrome phalloïdien avec les var/f *alba/albida/subcandida*, il est conseillé d'éviter de ramasser les champignons blancs du genre *Amanita*.

4 Espoirs thérapeutiques

Étrangement, aucune étude ne semble en cours ou déjà sortie sur les actions bénéfiques ou la toxicité des usages actuels des amanites à isoxazoles en tant que produit de santé (un produit commercial a été testé par l'industrie qui le fabrique, mais pas de façon indépendante – voir chapitre 5.1 Note de fin sur le futur). Les actions sont plutôt ciblées sur les activités pharmacologiques du muscimol et de l'acide iboténique. Certaines études ont testé *in vitro* (une sur des souris) des extraits d'*A. muscaria* (AME), mais il semble y avoir un décalage entre les données scientifiques produites et l'utilisation mondiale actuelle des consommateurs. Beaucoup d'avancées scientifiques ont été résumés par Stebelska et al. (27) et Voynova et al. (195).

4.1 Études *in vitro*

Les deux isoxazoles principaux d'*A. muscaria* et *A. pantherina* sont constamment utilisés comme modèles *in vitro* en raison de leur forte capacité d'agonistes. Surtout les R-NMDA sont étudiés pour l'acide iboténique, et surtout les R-GABA_A pour le muscimol. Cependant, dans les articles recherchés, aucun n'a été trouvé sur l'utilisation de l'acide iboténique comme agent potentiellement thérapeutique, les agonistes partiels aux R-NMDA (telle que la D-cyclosérine) étant privilégiés pour éviter l'excitotoxicité, et les R-AMPA se désensibilisant rapidement.

- Les effets antioxydants d'extraits méthanoliques de différents champignons ont été testés (91). Trois tests les ont démontrés chez *A. muscaria* et *A. pantherina* : la quantification de la recapture des radicaux libres par la 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyle (DPPH), la quantification de la réduction Fe²⁺ en Fe³⁺, et la quantification du blanchiment de β-carotène par les radicaux libres.
 - *A. pantherina* et *A. muscaria* faisaient partie des 3 espèces ayant le plus grand pouvoir antioxydant sur les 12 observées.
 - Une concentration de 8,65 mg/g (poids sec) d'acide ascorbique a été détectée chez *A. muscaria* (1,82 pour *A. pantherina*), deuxième champignon en contenant le plus parmi ceux testés. Elle contenait également le plus de tocophérols (3,16 µg/g – contre 0,5 µg/g pour *A. pantherina*), dont majoritairement du γ-tocophérol.
- Les effets d'un extrait éthanolique d'AME ont récemment été testés sur différents modèles de toxicité cérébrale au niveau subcellulaire (synaptosomes, mitochondries et microsomes isolés de cerveaux complets de rat) et cellulaire (lignées de cellules neuroblastomes humains SH-SY5Y), ainsi que sur l'activité de l'enzyme monoamine oxydase-B humaine (hMAOB) (196). Différentes dilutions ont été opérées selon les tests réalisés (de 0,0015 µg/mL à 75 µg/mL de muscimol titré).
 - Administré seul, l'AME n'a pas induit de toxicité sur les cellules de neuroblastomes, n'a pas impacté la viabilité des synaptosomes de cerveaux de rats, et n'a pas augmenté la quantité de glutathion réduite (GSH – marqueur de l'oxydation) ou de Malondialdéhyde (MDA – marqueur de peroxydation lipidique), démontrant une absence de toxicité de l'extrait. Il n'a également pas modifié l'activité de la hMAOB à 1 µM titré en muscimol [=0,11 µg/mL].
 - L'extrait dilué à plusieurs concentrations a produit des résultats favorables d'antioxydation cellulaire, une protection contre les radicaux libres (par H₂O₂) dans les cellules de neuroblastomes humains (0,015 + 0,15 + 1,5 µg/mL de muscimol).
 - La concentration la plus forte d'extrait (1,5 µg/mL de muscimol pour ce test) montre une diminution de la toxicité du Fe²⁺/AA dans les microsomes de cerveaux de rats par le biais du marqueur MDA (technique non détaillée), utilisé ici comme marqueur non-enzymatique de la peroxydation lipidique.

- La concentration la plus forte d'extrait (1,5 µg/mL de muscimol pour le test qui suit) montre une diminution de la toxicité du 6-OHDA (6-hydroxydopamine – métabolite toxique de la DA servant de modèle pour la MP) dans les synaptosomes de cerveaux de rats avec le test de viabilité et avec le marqueur GSH.
- La concentration la plus forte d'extrait (1,5 µg/mL de muscimol pour ce test) montre une diminution de la toxicité du t-BuOOH (tert-butylhydroxyperoxyde – oxydant) dans les mitochondries par le biais des marqueurs GSH et MDA.
- Selon les auteurs, les effets neuroprotecteurs pourraient découler de différents mécanismes, notamment la capture des espèces réactives de l'oxygène (ROS), la modulation du métabolisme mitochondrial, le maintien des niveaux de GSH et la réduction de l'expression de la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP), ayant des implications dans la MP. Ils rajoutent qu'une étude réalisée par Pilipenko et al. (2018) a démontré que le muscimol était capable à la fois de diminuer et de restaurer les niveaux de GFAP dans un modèle *in vivo* de la maladie d'Alzheimer induite par la streptozotocine.
- L'AME semble donc toute tracée pour des études complémentaires dans la MP, protégeant contre le stress cellulaire et les radicaux libres.
- Additionnellement, nous pouvons nous questionner sur l'absence d'acide iboténique dans l'AME. La décarboxylation spontanée est normalement faible. Deux hypothèses s'offrent donc à nous. L'EtOH augmenterait peut-être la décarboxylation, ou le spécimen récolté n'en produisait pas (ce qui serait la première observation avec un tel cas).
- L'étude suivante de l'équipe (197) a ensuite montré que le muscimol utilisé seul, augmente l'activité de la hMAOB dans les plus grandes concentrations testées (5µM [= 0,57 µg/mL] à 0,25 µM [= 0,028 µg/mL]) tandis que l'AME ne modifie pas son activité à toutes les concentrations testées (5 µg/mL à 0,01 µg/mL titré de muscimol). L'augmentation de l'activité de la MAOB étant associée à une exacerbation des symptômes de la MP, l'utilisation de l'AME semble donc être une option préférable par rapport à l'utilisation du muscimol seul.
- Une étude (198) a montré l'implication des R-GABA_A dans la promotion de la prolifération des cellules humaines de carcinome épidermoïde buccal (OSCC Tca8113) et la suppression de l'apoptose par le biais des R-GABA_A (via l'activation de la voie de signalisation p38 MAPK, mais aussi par l'inhibition des voies de signalisation JNK MAPK). Le muscimol (à 5µM), par l'agonisme GABA_A, a promu la prolifération cellulaire et maintenu les cellules aux stade G2/M, réduisant la phase G0 à 48h. Ainsi, le muscimol pourrait avoir une action cancérogène sur certains types de cellules, par dérégulation du système gabaergique. Les auteurs suggèrent donc la nécessité de procéder avec prudence lors de l'utilisation de médicaments GABAergiques et de "mimétiques" du GABA chez les patients atteints de cancer de la langue. La dérégulation du système GABA peut également causer ou contribuer à l'apparition de cancers, tels que l'adénocarcinome canalaire pancréatique et le carcinome gastrique (in (198)).

Enfin, en études *in vitro*, parmi les autres composés présents dans les amanites à syndrome panthérinien :

- Une étude récente (199) a isolé deux polysaccharides hydrosolubles à partir d'*A. muscaria* : un β-D-glucane (nommé **GLC-Am** – 0,12 % du poids total – M_{moy} = 9500 g/mol) et un α-D-glucane non méthylé (nommé **GAL-Am** – 0,47 % du poids total – M_{moy} = 9080 g/mol). Ceci est la première découverte d'un α-D-glucane chez *A. muscaria*.
 - Les auteurs ont testé les actions antiprolifératives et cytotoxiques sur les cellules murines de mélanome (B16-F10) et de fibroblastes non-tumorigènes (BALB/3T3 clone A31). Les deux types de molécules ont diminué la capacité de formation de colonies des B16-F10 (à toutes concentrations : entre 10 et 1000 µg/mL) et ont diminué la taille moyenne des colonies (à 100 µg/mL). Même 96h après enlèvement des polysaccharides la taille moyenne

des colonies était diminuée. Pour ce qui est des 3T3, seul le GAL-Am (à 1000 µg/mL) a diminué la viabilité de celles-ci. Les deux types n'ont pas altéré la capacité de fixation à un substrat (plastique ou matrigel®) des B16-F10.

- Les résultats permettent d'établir l'hypothèse que l'action antitumorale de nombreux polysaccharides fongiques seraient plutôt dues à leur propriétés structurales (comme le poids moléculaire ou le type de liaison glycosidique), car ils ont une action antiproliférative mais ne limitent pas l'adhésion cellulaire. La réduction sélective de la prolifération des cellules B16-F10 par GAL-Am et GLC-Am indique une caractéristique prometteuse de ces polysaccharides qui pourrait éventuellement se traduire par une activité antitumorale directe sans compromettre les cellules non tumorales.

4.2 Études *in vivo*

Comme dans les études *in vitro*, parmi les isoxazoles d'amanites à syndrome panthérinien, seul le muscimol a été trouvé comme potentiel agent thérapeutique *in vivo* :

- Comme expliqué dans la pharmacodynamie du muscimol, celui a prouvé son efficacité dans certains modèles de douleur chez le rat (73). Son utilisation est plus souvent liée à sa capacité de modèle agoniste R-GABA_A mais de nouvelles recherches en démontreront peut-être son potentiel en tant qu'analgésique pour les douleurs neuropathiques.
 - Dans une étude de 2015 (200), investiguant sur le rôle du système dopaminergique dans la douleur, les auteurs ont démontré l'action analgésique du muscimol sur les douleurs du nerf trigéminal chez des rats. Pour se faire, une injection de muscimol (0,65 nmol / 250 nL [=296,6 µg/mL]) a été réalisée dans les noyaux A11 hypothalamiques, puis une injection de formaldéhyde au niveau de la face pour induire la douleur. Le muscimol ayant diminué le temps de grattage moyen au niveau de point d'injection, les auteurs suggèrent que la stimulation douloureuse active les R-GABA des neurones du noyau, inhibant ainsi les neurones dopaminergiques dans la voie descendante (vers la corne dorsale médullaire). La destruction des neurones dopaminergiques des voies descendantes a également été testée par le 6-OHDA, réduisant la douleur. Les auteurs concluent donc que les R-GABA inhibent les récepteurs dopaminergiques, qui sont inducteurs de la douleur dans cette voie sensitive (A11 à corne dorsale médullaire). Il est possible également que la modulation de la douleur par la dopamine soit dépendante des niveaux endogènes et donc du degré de destruction des neurones dopaminergiques. Ainsi, il faudra développer de nouvelles recherches sur la régulation des neurones dopaminergiques par le système gabaergique pour la gestion de la douleur dans ce système.
 - Anciennement, le muscimol a également démontré son action potentialisante de l'analgésie induite par la pilocarpine et la morphine ainsi que d'autres narcotiques (201). Il diminue également l'hyperalgésie induite par le NMDA, l'acide quisqualique et kaïnique lors d'une administration dans la moelle épinière chez des rats (test de la rétractation de la queue à la chaleur – (202)).
- Suivant le point d'injection de muscimol (0,5 µg / côté) dans l'hippocampe de rats (203), le muscimol a pu induire plusieurs réactions différentes dans les tests modèles de l'anxiété et de la peur. Une injection dans l'hippocampe ventral a engendré une diminution de la locomotion dans le test du labyrinthe surélevé, supposant des effets anxiolytiques. Une injection dorsale a engendré un temps supplémentaire passé dans la partie fermée du labyrinthe lors du même test, ainsi qu'une distance réduite de mouvement entre la partie ouverte et les entrées, supposant des effets anxiogéniques. Les injections dorsales et ventrales hippocampiques ont chacune séparément diminué la peur induite par le conditionnement (électrochocs réguliers

sans autre stimulus). Par contre, elles n'ont pas diminué la peur induite par un conditionnement sonore (électrochocs réguliers associés à un son émis).

- La capacité du muscimol à empêcher les épilepsies focales induites par l'acétylcholine au niveau du néocortex a également été testée (204). Une chambre implantable liée à une pompe à injection a été implantée dans la région épidurale (pour les rats) ou subarachnoïdienne (pour les singes), à la partie droite du cortex frontal/pariétal chez des rats et des singes écureuils (*Simia sciurea*). Le muscimol a été injecté en pré-administration à l'acétylcholine à des concentrations entre 0,25 et 12,5 mM [= 0,028 µg/mL à 1,4 µg/mL], tous les deux injectés par le biais de la pompe. Les crises épileptiques ont complètement été prévenues chez les rats et les singes entre 2,5 mM et 12,5 mM.
 - De plus, le muscimol épidural à 2,5 mM chez les rats n'a pas altéré leur comportement alimentaire et a provoqué seulement de légères modifications de l'intensité de l'EEG (ondes β à γ diminuées). Le niveau de réveil et l'alimentation des singes étaient inchangées, même lors de l'administration combinée de muscimol et d'acétylcholine, et l'EEG était inchangé durant les 3 min d'administration de muscimol en prétraitement (les mesures sont sans test statistique chez les singes). Aucun symptôme neurologique ou anomalie comportementale n'ont ensuite été observés chez les singes durant toute l'expérimentation.
 - À la concentration la plus élevée (12,5 mM), les crises épileptiques ont été prévenues durant 4 à 5 h post-injection de muscimol (et réduites le lendemain), indiquant une longue période d'action anti-épileptique.
 - Appliquée seule, l'acétylcholine induit toujours des crises chez les deux espèces.
 - Enfin, l'administration de muscimol chez les rats pendant les crises et non en prétraitement a également été testée, stoppant les crises épileptiques en 1 à 3 min à 0,8 mM (testé sur 3 rats) et en 36s à 2,5 mM (testé sur 1 rat).
 - Les auteurs suggèrent que le muscimol est un candidat viable pour la pharmacothérapie transméningée de l'épilepsie focale réfractaire. Leur objectif sera un essai clinique sur l'humain. Les auteurs ont depuis longtemps déposé un brevet sur le dispositif de pompe implantable et continuent leurs recherches. Cependant, des administrations dans les cortex frontal et cingulaire de singes et de rats à de plus grandes concentrations (2,6-10,4 mM) ont montré des déficits cognitifs liés à mémoire dans d'autres études. Les auteurs préconisent donc de rester aux concentrations maximales utilisées dans cette étude, et pensent que la concentration en thérapie transméningée serait de l'ordre de 1 à 2 mM.
 - En 2015 (205), les mêmes auteurs ont montré qu'une implantation du dispositif (nommé alors Dispositif de Pharmacothérapie Sous-Durale) et l'administration de muscimol (1 mM) en sous-durale n'avaient pas d'impact sur la mémoire spatiale de 3 macaques à bonnet (*Maccaca radiata*). L'apprentissage n'as pas été testé, les chambres ayant été implantées pendant un cycle de test de mémoire spatiale. La mémoire spatiale a été testée en raison du lieu d'implantation de la chambre, au niveau des cortex frontal/préfrontal et pariétal, particulièrement impliqués dans la cognition spatiale.
- Une étude comportementale (206) avec un dispositif similaire (CED : Convection Enhanced Delivery) a été réalisée sur des macaques rhésus (*Macaca mulatta*). Plusieurs doses de muscimol (0,0625 / 0,125 / 0,25 / 0,5 / 1,1 / 2,2 / 4,4 / 8,8 mM sur 10 min) ont été injectées directement sur le noyau subthalamique (en bilatéral). Des dyskinésies ont été observées à partir de 0,25 mM. La dose de 8,8 mM a engendré un coma. Une hyperkynésie continue a été observée à partir de 4,4 mM.
- Dans un modèle de la MA induite par la streptozocine chez des rats, une étude (207) a montré que l'utilisation de muscimol et de baclofène (agoniste R-GABA_B) à toutes petites doses (0,01 et 0,05 mg/kg pour le muscimol et 0,025 et 0,05 mg/kg pour le baclofène – i.p.) induisait une

amélioration de la perte de mémoire induite. Une diminution du processus inflammatoire induit par la neurotoxicité ainsi qu'une normalisation des taux d'acétylcholinestérase et de taux de GABA ont pu être observés. Le test de mémoire réalisé était le MWM. L'apprentissage spatial (représenté par le temps moyen pour s'échapper au fil des expériences) et la mémoire spatiale (représentée par le nombre de fois où a été traversée la plateforme) ont tous deux été améliorés, avec les deux molécules et à chaque concentration testée. Les expressions de la GFAP, de l'acétylcholinestérase et de la GAD67 (acide glutamique décarboxylase, produisant le GABA) ont toutes retrouvé leurs niveaux basaux, que ce soit dans le cortex ou dans l'hippocampe.

- Cette étude montre donc un potentiel d'utilisation des agonistes GABA à petites doses dans les stades précoces de la MA.
- Récemment, une étude (208) a montré que le muscimol améliorait l'identification des odeurs et les comportements de discrimination chez des souris mutées APP/PS1 (mutation induisant l'accumulation de protéines β -amyloïdes ($A\beta$)) à des doses de 34,2 μ g/kg/j pendant 1 à 2 mois (i.p.). Une réduction de l'activation basale des cellules mitrales, une restauration des circuits inhibiteurs et une réduction de la quantité de β -amyloïdes dans le bulbe olfactif ont également été reportées. L'hypothèse est que le muscimol, en réduisant l'excitabilité neuronale, réduirait la formation d'oligomères $A\beta$. Selon les auteurs, les déficits présynaptiques de la transmission GABAergique sont donc liés à la dysfonction olfactive et au développement ultérieur de la MA. Un des moyens de prévention de la MA précoce réside donc dans le maintien des microcircuits inhibiteurs locaux.
- L'agonisme des R-GABA_A par le muscimol dans la partie latérale de l'amygdale induit une diminution du processus de conditionnement de la peur (peur induite – (209)). Tandis que l'agonisme des R-GABA_{A-p}, nécessitant des petites concentrations de muscimol pour qu'il soit sélectif, induit une augmentation de l'apprentissage de peur induite dans cette même région. Les auteurs pensent donc que les R-GABA_{A-p} jouent un rôle inversé dans la plasticité associative.
 - Chez les macaques rhésus, une lésion de l'amygdale avait diminué l'apprentissage de la peur conditionnée sans diminuer les réactions de peur déjà apprises (210), démontrant le rôle de l'amygdale dans l'apprentissage de la peur induite mais pas dans sa mémorisation.
 - Les capacités du muscimol en tant qu'anxiolytique sont donc à rechercher et ses capacités de liaisons aux R-GABA_A et R-GABA_{A-p} pourraient jouer un rôle modérateur dans ses effets indésirables sur l'apprentissage, suivant les concentrations utilisées.
- Voynova (195) cite également que le muscimol pourrait moduler l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique (HPG), ce qui entraînerait une augmentation de l'expression de la kisspeptine en stimulant l'expression de l'ARN messager KiSS-1 dans les neurones hypothalamiques. La kisspeptine est un neuropeptide étroitement lié à la fonction reproductive de différentes espèces. Un dérèglement hormonal est donc prédictible. Le GABA, lui, n'aurait pas effet sur l'expression du gène KiSS-1 (in (195)).
- Le muscimol aurait également démontré une activité protectrice lors d'ischémies forcées chez les gerbilles, processus induisant un relargage massif de glutamate, cytotoxique à cette concentration (in (27)). Les effets délétères de l'ischémie du cerveau antérieur pourraient résulter d'une excitabilité excessive ou d'une perte d'influence inhibitrice (195).
- Il aurait également démontré une activité anti-inflammatoire chez la souris lors d'endotoxémies.
- Dans une étude démontrant le rôle du système gabaergique dans la protection du foie lors de lésions hépatiques aiguës chez le rat (64), le muscimol et le GABA ont démontré une action hépatoprotectrice. Le baclofène n'a pas procuré d'hépatoprotection, montrant l'action des R-GABA_A et non R-GABA_B dans ce processus.

- La molécule toxique employée dans l'étude était la d-galactosamine (D-GalN). Elle a induit la prolifération des cholangiocytes dans les régions portales et périportales, (réaction ductulaire) dans la plupart des affections hépatiques, déstabilisant la fonction hépatique.
- La D-GalN a montré une activité toxique sur les hépatocytes *in vitro* (bilirubine comme marqueur), également bloquée par le muscimol.
- Des ARNm encodant pour la GAD67 et de nombreuses sous-unités R-GABA_A ont été détectés par RT-PCR dans les broyats de foie de rats et *in vitro* des cellules de foie de rat (Clone 9) et humain (HepG2), ce qui semble indiquer que des signalisations auto et/ou paracrines gabaergiques existent dans le foie.
- Une inhibition de la GAD (par la L-allylglycine) a engendré une diminution de la glycémie.
- Un patch clamp a également été réalisé sur les Clones 9 et sur des cellules de cholangiocytes (WITT). Lors d'une injection de GABA, le courant rapide provoqué était caractéristique des récepteurs ionotropiques de type R-GABA_A (Clones 9). Le GABA a provoqué une dépolarisation membranaire (WITT).
- Les auteurs citent une étude qui a également démontré la présence de R-GABA_A dans des tissus de foie humain et une autre ayant montré que les R-GABA_A inhibent la prolifération des cellules souches neurales.
- Le muscimol ayant empêché l'augmentation des pseudo-canalicules et l'élargissement des canalicules (dû à la prolifération des cholangiocytes), les auteurs postulent donc que l'activation des R-GABA_A dans les cholangiocytes inhibe l'expansion des pseudo-canalicules et prévient l'obstruction de l'écoulement biliaire, protégeant ainsi les hépatocytes de la toxicité de la bilirubine. Ils décrivent également la voie de signalisation proposée du GABA dans le foie.
- Enfin, l'agonisme des R-GABA_A par le muscimol a également une implication dans l'alcoolodépendance. Une étude chez le rat a montré qu'après une administration quotidienne d'EtOH pendant 13 jours (10g/kg/j – période suffisante pour une dépendance physique), une administration quotidienne de muscimol améliorait les altérations des états de veille et de sommeil, en diminuant le pourcentage de veille active et en augmentant le pourcentage de temps en sommeil paradoxale (montrée par le REMS). La latence d'apparition du REMS n'a pas été influée par le muscimol.
 - L'homotaurine (GABA-mimétique partiel endogène avec un mécanisme d'action particulier, mais également agoniste des R-GABA_A), également testée, a aussi augmenté le pourcentage de REMS, sans modifier sa latence d'apparition. Le temps de veille active a un peu été diminuée.
 - 4 états de veille-sommeil ont été différenciés dans cette étude :
 - La veille active correspondant à un état d'hypervigilance et de comportement actif caractérisé par une activité électrocorticale de 7 à 8 Hz (ondes τ) avec une amplitude supérieure à 50 mV, et un niveau très élevé d'activité électromyographique (coïncidant avec le mouvement).
 - La veille non active correspondant à un comportement éveillé calme, caractérisé par une activité électrocorticale de 4 à 7 Hz (ondes τ) avec une amplitude inférieure à 50 mV, et un niveau élevé d'activité électromyographique.
 - Le sommeil à ondes lentes (SOL) caractérisé par une activité électrocorticale de 3 à 5 Hz (ondes $\delta + \tau$) avec une grande amplitude, et une activité électromyographique diminuée mais non disparue. C'est dans cet état que les NREM apparaissent.
 - Le sommeil à mouvements oculaires rapides (REMS – sommeil paradoxal), caractérisé par une activité corticale synchrone de 7 à 8 Hz (ondes τ), similaire à la trace de veille active, et aucune activité électromyographique.

- 4 plages horaires de la phase lumineuse (les rats étant des mammifères nocturnes) ont été étudiées, à partir du début du sevrage alcoolique (dernière administration) : 16h-18h45 après, 19h-21h45 après, 21h50-23h30 après, et la totalité soit 16h-23h30 après.
- Les plus importants changements par le muscimol étaient dans la première plage horaire. Le muscimol influence les quatre états, les normalisant à des niveaux basaux de rats non prétraités.
- L'homotaurine n'altère pas de manière significative l'éveil actif pendant l'ensemble de la phase de lumière du cycle nycthéral. Cependant, elle l'a diminué dans la deuxième plage horaire. Elle a un peu diminué le sommeil non-actif dans la plage globale, et l'a retourné à des valeurs basales pendant la première plage horaire.
- Le muscimol et l'homotaurine ont tous deux augmenté les temps de SOL et REMS, sans impacter leur latence, sur toute la plage horaire chez les rats prétraités, et aucun n'a impacté le SOL chez les rats non prétraités.
- Les auteurs émettent donc l'hypothèse que les changements observés sont dus à la stimulation des R-GABA_A, dont l'activité est réduite pendant le sevrage chez les rats dépendants à l'alcool. La stimulation des R-GABA_A déprimés pourrait potentiellement moduler les systèmes de neurotransmetteurs impliqués dans la régulation des états de sommeil-éveil (monoamines et acétylcholine), qui sont altérés pendant le sevrage chez les rats dépendants à l'alcool. La différence sur les résultats entre le muscimol et l'homotaurine pourrait venir de leur mécanisme d'action différent sur les R-GABA_A.
- Enfin, une étude récente (180) a démontré la capacité larvicide d'AME, que ce soit à partir d'échantillons séchés ou frais, chez la mouche (*Musca domestica*). L'activité larvicide a été observée sur les stades larvaires et pupaires. Cependant l'activité sur des mouches adultes (imago) n'a pas été testées. Il aurait également été pertinent de réaliser un dosage en isoxazoles pour émettre une hypothèse larvicide en fonction de l'isoxazole, l'AME à partir d'échantillons séchés semblant un peu plus larvicide qu'à partir d'échantillons frais, même si les deux méthodes ne sont pas comparables car la masse fongique initiale pour les échantillons secs n'est pas indiquée.

Enfin, en études *in vivo*, parmi les autres composés présents dans les amanites à syndrome panthérimien :

- Une étude a isolé en 1991 (174) un β -D-glucane (nommé **AM-ASN** – 0,34 % du poids sec – MW_{moy} = 95000 Da) à partir d'*A. muscaria* avec une activité antitumorale sur le sarcome 180 induit chez des souris. Le protocole était de 5 mg/kg/jours pour le β -D-glucane et 1 mg/kg/jour pour la mytomyicine C, pendant 7j, seuls ou associés. Le meilleur résultat était obtenu avec les deux molécules en association (résultats non significatifs pour le glucane seul), tout en réduisant les effets indésirables de la mytomyicine C.
- Une étude a testé en 2013 (211) deux polysaccharides extraits à partir d'*A. muscaria* : un fucomannogalactane récemment isolé (nommé **FMG-Am** – 0,12 % du poids total – M_{moy} = 25300 g/mol – insoluble dans l'eau) et un β -D-glucane (nommé **β GLC-Am** – 0,47 % du poids total – M_{moy} = 16200 g/mol – hydrosoluble). Les hétérogalactanes, et surtout ceux contenant un fucose, ont souvent une activité biologique importante.
 - Le test de l'injection de formaldéhyde pour induire la douleur a été réalisé sur la face ventrale de la patte arrière droite de souris, quantifiée par le temps passé à se lécher cette patte. La nociception induite par l'injection de formol consiste en deux phases : la douleur neurogène (phase précoce – 0 à 5 min), qui est provoquée par l'activation directe des nocicepteurs, et la douleur inflammatoire (phase tardive – 15 à 30 min) qui est médiée par une combinaison de signaux périphériques et de sensibilisation de la moelle épinière, principalement due à la libération de médiateurs pro-inflammatoires.

- La capacité analgésique du FMG-Am et du β GLC-Am ont été testés par injection i.p. (1-10 mg/kg et 1-30 mg/kg respectivement).
- Seul le β GLC-Am a engendré une diminution de la nociception dans la première phase (à 10 et 30 mg/kg). Le FMG-Am et le β GLC-Am ont tous deux diminué la nociception inflammatoire de la deuxième phase (3 + 10 mg/kg et 3 + 10 + 30 mg/kg respectivement).
- Des doses croissantes de polysaccharides diminuaient encore plus la douleur.
- Les deux molécules ont montré leur capacité dans le traitement de la douleur sur la souris. Le FMG-Am a produit une réponse importante et linéaire dose-dépendante sur la douleur inflammatoire.

Pour ce qui est des autres molécules que les isoxazoles, il serait très intéressant de voir une étude réaliser une quantification des actifs dans les cas pratiques d'utilisation des champignons, comme avec une cuisson détoxifiée, pour déterminer si les molécules à potentiel thérapeutique peuvent être conservées tout en éliminant les isoxazoles dans les eaux de cuisson.

4.2.1 Essais sur l'humain

- Une expérience d'administration de muscimol sur 6 patients atteints de schizophrénie avait été opérée en 1978 (212). Aux doses maximales (7 à 10 mg – dose hallucinatoire), le muscimol n'a pas amélioré et même empiré certains symptômes schizophréniques. À des doses inférieures à 5 mg les individus ont rapporté ressentir un effet apaisant et tranquillisant. Lors de la prise de substance active, ils ont décrit se sentir plus détendus, moins anxieux et ont exprimé une expérience positive vis-à-vis du médicament, même si leurs symptômes de pensées psychotiques n'ont pas été soulagés. Aucun changement significatif n'a été observé dans les signes vitaux ni dans les analyses de routine de laboratoire. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que l'utilité du muscimol serait plutôt anxiolytique qu'anti-psychotique dans les maladies psychotiques.
 - Le muscimol a montré un potentiel thérapeutique dans le traitement de la symptomatologie de la dyskinésie tardive chez des patients atteints de schizophrénie dans une étude (213). Mais dans une autre étude (214), il a été inefficace et a entraîné pour certains une augmentation des symptômes : pour un patient, les mouvements saccadiques oculaires ont été augmentés. D'autres médicaments plus efficaces dans cette symptomatologie ont été testés (par exemples le γ -vinyl GABA, inhibiteur irréversible de la recapture du GABA – (215)).
 - Dans une étude en double aveugle sur des patients atteints de la maladie d'Huntington (216), le muscimol (doses croissantes ≤ 10 mg/j) n'avait pas entraîné d'amélioration des fonctions motrices ou cognitives de ces patients. Il a cependant amélioré la chorée chez le patient le plus gravement hyperkinétique, mais a donné des dystonies, des modifications de l'EEG et des altérations comportementales chez certains patients. Pour les auteurs l'échec thérapeutique du muscimol indique que le trouble du GABA dans la maladie de Huntington ne suffit pas à expliquer les caractéristiques cliniques de cette maladie.
- Une étude sur 1 patient atteint de la MP a été réalisée (217). Une injection de muscimol (2,5 μ g) a été réalisée dans la partie interne du globus pallidus. Des réductions de la bradykinésie, de la rigidité et des tremblements ont été observées. L'amplitude des mouvements et leur vélocité était augmentée. L'étude ayant été réalisée sur 1 patient, seules des observations ont été apportées.
- En 2009 (218), une étude clinique avait été démarrée sur l'utilisation du muscimol chez les patients atteints de la MP à un stade où une chirurgie des noyaux sous-thalamiques (NST) (électrostimulateur) était envisagée. L'administration du muscimol devait être réalisée par le

même type de CED que celui vu précédemment, injectant directement le muscimol *in situ* (ici sur les NST). Ce projet d'étude a cependant été retiré avant recrutement des patients.

- Une seule étude, datant de 2019 (219), a testé récemment le muscimol en essai clinique dans le cadre de l'épilepsie focalisée résistante aux traitements. L'administration par infusion de muscimol par CED (infusion par canule au niveau du foyer épileptique) a été réalisée sur 4 patients pour tenter de diminuer les crises durant une opération de résection d'un foyer épileptique, induites par la chirurgie. Ici, un cathéter à électrode profonde était utilisé. La délivrance d'anti-épileptique directement dans une région par CED procure l'avantage de pouvoir augmenter les doses administrées dans une région spécifique lorsque l'épilepsie est focalisée, tout en épargnant les autres régions cérébrales. 3 patients ont participé à l'étude.
 - Le patient 1 a reçu une infusion de muscimol, d'un total 7,1 µg/mL sur 12h (à 84 µL/h de solution), au niveau du cortex.
 - Le patient 2 a reçu une infusion de muscimol, d'un total 7,1 µg/mL sur 24h (à 84 µL/h de solution), au niveau de l'hippocampe.
 - Le patient 3 a reçu une infusion de muscimol, d'un total 14,2 µg/mL sur 24h (à 84 µL/h de solution), au niveau de l'hippocampe.
 - Les patients ont ensuite subi une opération chirurgicale pour traiter les foyers épileptiques (transection subpiale multiple pour le patient 1 – lobectomie temporale antérieure gauche et amygdalohippocampectomie pour les patients 2 et 3).
 - Le cathéter et l'infusion du muscimol ont été tolérés chez les 3 patients, et les ondes β (13-30 Hz) n'ont pas été altérées avant, pendant ou après infusion.
 - Aucune crise n'a été observée chez le patient 1 lors des 12h d'infusion de muscimol. La transection subpiale multiple a permis la diminution pendant plusieurs mois après l'opération. La fréquence des crises est revenue à des niveaux comparables à avant l'opération au bout d'un an.
 - Il n'a pas été observé de différence lors de l'infusion de muscimol chez les patients 2 et 3, dont les fréquences de crises basales sont beaucoup plus basses. Le patient 3 a eue 2 crises lors de l'infusion de muscimol. Les patients 2 et 3 n'ont pas eu de crises pendant la période de suivi de 2 ans après une lobectomie temporale antérieure gauche et une amygdalohippocampectomie.
 - Une analyse histologique des résections des patients 2 et 3 a également été réalisée. Des marqueurs de l'agression mécanique par le cathéter étaient présentes, mais aucune liée à l'infusion n'était visible.
 - Au final, l'administration de muscimol par CED semble ne pas procurer d'effets indésirables, et a arrêté les crises chez un patient, mais son pouvoir anti-épileptique n'a pas été démontré. Les auteurs recommandent l'utilisation d'un traceur de substitution dans les futurs essais pour les IRM. Un essai clinique avec un plus grand nombre de patients serait nécessaire pour établir la dose maximale tolérée et la durée de perfusion du muscimol nécessaire dans le foyer épileptique des patients⁴².

Au final, les 3 potentielles voies thérapeutiques du muscimol semblent être son action anti-épileptique, sa capacité à diminuer les dystonies (ses dérivés seront privilégiés), et son action neuroprotectrice dans les maladies dégénératives (études restreintes).

⁴² Pour lecture complémentaire, une revue a été réalisée sur l'administration de médicaments en intracrânial (63).

4.3 Dérivés

Dans la plupart des médicaments allopathiques découverts à partir de la nature, des études et transformations chimiques ont été réalisées, afin d'améliorer le profil pharmacologique d'une molécule, de diminuer sa toxicité, de créer une fonction (augmenter la lipophilie, augmenter le passage de la BHE, etc.) ou encore de pouvoir synthétiser la molécule au lieu de l'extraire. Même si l'utilisation du muscimol et de l'acide iboténique en allopathie reste douteuse, en raison de leur profil risqué, ces deux molécules ont permis la découverte de nombreuses autres et des avancées scientifiques considérables sur le plan physiologique et pharmacologique des systèmes GABAergiques et glutaminergiques. Certains dérivés servent à mieux identifier les différentes actions des récepteurs, tandis que d'autres dévoilent de potentielles molécules thérapeutiques spécifiques. Deux grandes classes de molécules ont été obtenues à partir du muscimol, les agonistes R-GABA_A et les inhibiteurs de la recapture de GABA. Ces derniers peuvent bloquer la recapture par le biais de deux mécanismes. Soit par le blocage de la recapture du GABA à la fois au niveau neuronal et glial afin d'augmenter les effets inhibiteurs du GABA libéré synaptiquement, soit par le blocage sélectif de la recapture du GABA au niveau glial afin d'augmenter la quantité de GABA capté dans les terminaisons nerveuses et libéré ultérieurement (220).

- De nombreux analogues du muscimol ont été synthétisés et testés (221). Le premier analogue agoniste GABA fut le THIP (222). Cette molécule a suscité un grand intérêt, notamment grâce à sa haute efficacité agoniste R-GABA_A (un peu inférieure au muscimol).
 - Comme le muscimol, il est super agoniste des récepteurs GABA_A extrasynaptiques (in (67)). Il a une moins grande affinité que le GABA et le muscimol pour les R-GABA_A $\alpha 4\beta 3\delta$ (mais a également une grande affinité pour les sous-unités δ), mais est plus de deux fois plus efficace que le GABA. Son super agonisme est dû à une augmentation de la durée d'ouverture des canaux et de leur fréquence, entraînant des durées de salves plus longues. Il est agoniste partiel des R- $\alpha 1\beta 3\gamma 2$, contrairement au muscimol et au GABA qui lui sont agonistes entiers. Il est antagoniste des R-GABA_A $\rho 1$, contrairement au muscimol qui est agoniste. Il n'inhibe pas la recapture du GABA.
 - Des études ont montré son potentiel intéressant en tant qu'analgésique mais de nombreux effets indésirables ont dû terminer les essais cliniques en cours à l'époque. Il reste utilisé en recherche fondamentale notamment (66).
 - L'impact du THIP sur le sommeil chez l'humain a été testé vs placebo (75). Le SOL a été augmenté d'environ 25 minutes. Durant le NREMS, des élévations significatives dans les basses fréquences (<8 Hz) et des réductions dans la plage de fréquences σ (sigma ou spindles – 10-16 Hz) ont été observées. Ceci confirme les théories que les R-GABA_A favorisent un NREMS profond sans supprimer le REMS. Le THIP a amélioré la qualité du sommeil. Aucun effet secondaire n'avait été reporté. La latence de sommeil n'a pas été diminuée. Une administration en journée induit des somnolences.
 - Les résultats sont différents des benzodiazépines, montrant la différence concrètement avec ces modulateurs GABA, qui réduisent la latence d'endormissement, augmentent le NREMS, diminuent presque complètement le REMS, diminuent les ondes lentes et augmentent les ondes σ lors du NREMS.
 - La réponse du sommeil aux agonistes R-GABA_A est très similaire à celle provoquée par l'éveil soutenu, suggérant que les récepteurs GABA_A pourraient être impliqués dans la régulation homéostatique du sommeil.
- La découverte de l'activité de diminution de la capture/recapture du GABA par le muscimol a permis la création et l'évaluation d'analogues ayant une activité marquée d'inhibition de la recapture. Le premier analogue du muscimol inhibiteur de la recapture du GABA fut le **THPO** (223). Il inhibe faiblement la recapture du GABA en interagissant spécifiquement avec les

transporteurs GABA gliaux, et a un effet très faible sur les R-GABA (221). Le **THAO**, un autre inhibiteur, avait les mêmes caractéristiques que le THPO mais sans aucune affinité pour les R-GABA.

- Un autre inhibiteur de la recapture du GABA fut le **thiomuscimol**, analogue soufré du muscimol (224). Il est encore plus restreint conformationnellement que le muscimol, dû à l'atome de S remplaçant l'N dans le noyau isoxazole.
- Les muscimol et thiomuscimol ont donné naissance à de nombreux composés, certains spécifiquement inhibiteurs des transporteurs GABA gliaux, et d'autres inhibiteurs neuronaux et gliaux (220).
- Bien d'autres molécules ont été dérivées ensuite de ces molécules. Des antagonistes du GABA analogues du muscimol ont également été synthétisés (225).
 - Le **TPMPA** a récemment été testé chez le rat (209). Il est antagoniste spécifique des R-GABA_{A-p}. La découverte de la diminution de l'apprentissage de peurs induites par le TPMPA dans cette étude ouvre la voie à de nouvelles recherches sur des anxiolytiques avec le même mécanisme d'action. Dans cette étude, les auteurs citent également un autre article où le TPMPA a montré qu'il facilitait l'apprentissage et la mémorisation des rats dans le test du MWM. De plus, les R-GABA_{A-p} ne se désensibilisent pas, contrairement aux R-GABA_A.

En parallèle, des analogues de l'acide iboténique ont également été développés, menant à de nouveaux composés influant le système glutamatergique :

- De la même manière qu'avec le muscimol, la même équipe a découvert l'**acide thioiboténique** (226). Celui-ci a une efficacité similaire à l'acide iboténique pour les récepteurs ionotropiques NMDA et les récepteurs métabotropiques mGlu du groupe I et 2 (l'acide thioiboténique est plus efficace sur les R-mGlu₁, 5 et 2), mais par contre il dénote de sa capacité agoniste mGlu III (4A, 6 et 8A testés ici), là où l'acide iboténique n'exerce aucun effet (45). Il produit également des convulsions chez la souris.
 - Les R-mGlu de type II et III sont inhibiteurs de la transmission glutamatergique, ils ont donc montré un effet neuroprotecteur de l'excitotoxicité.
- De nouveaux analogues de l'acide thioiboténique ont ensuite été synthétisés (40), dont certains ayant une activité agonistes sur des R-NMDA recombinants. Les auteurs citent également d'autres études ayant produites des analogues antagonistes des R-mGlu.
 - D'après le modèle PCP (phencyclidine – antagoniste R-NMDA) de la schizophrénie, impliquant l'antagonisme des R-NMDA dans l'étiologie de la schizophrénie, des potentielles utilisations des agonistes des R-mGlu de type I sont explorées (227). Dans le modèle classique de la schizophrénie, où l'hyperactivité glutamatergique pourrait être physiopathologique, ce sont les agonistes des R-mGlu de type II et III qui pourraient être utilisés. En pratique, les agonistes R-mGlu I ont été efficaces contre les comportements de type schizophréniques induits par les psychotomimétiques comme la PCP. Les agonistes R-mGlu II, eux, seraient plutôt bénéfiques sur les déficits cognitifs persistants dans la schizophrénie.
 - Ainsi, de nouveaux cas d'utilisations des récepteurs glutamatergiques sont découverts. L'utilisation des dérivés de l'acide iboténique serviront au moins en recherche fondamentale grâce à leurs modes d'actions variés et, pour certains, leur grande efficacité et sélectivité.
 - Enfin, la plupart des modèles se basent sur l'antagonisme des R-NMDA pour limiter l'excitotoxicité, mais une suractivation s'est prouvée utile dans les certains modèles de mémoire. Par exemple (228), des souris transmutées sur-exprimant les sous-unités 2B des R-NMDA ont montré une mémoire spatiale supérieure aux souris non mutées lors de

vieillessement (jusqu'à 18 mois). Ceci grâce à l'amélioration de la LTP par les R-NMDA. Des recherches pourraient donc être réalisées sur les capacités inductrices de LTP par les agonistes R-NMDA.

Enfin, le noyau isoxazole est très actif biologiquement et de manière diverse. De nombreuses molécules à utilisation thérapeutiques potentielles développées contiennent ce pharmacophore. Notamment, des antibiotiques, des antifongiques, des antituberculeux, des analgésiques, des anti-inflammatoires, des anticancéreux, des psychotropes, et des antihypertenseurs (229).

5 Conclusions

- La quasi-majorité des études sur le muscimol *in vivo* sont réalisées sur des modèles animaux, mais très peu sur des sujets humains. Pourtant *A. muscaria* est utilisée depuis des milliers d'années et ses effets médicaux sont bien connus de certains peuples. La latence des connaissances scientifiques amènera de nouvelles découvertes importantes dans les prochaines dizaines d'années afin de mieux comprendre cette molécule simple chimiquement mais avec un large spectre d'action sur le SNC.
- La science et l'ethnologie s'accordent pour dire qu'*A. muscaria* semble posséder plus de molécules thérapeutiques que *A. pantherina*, qui elle semble plus hallucinogène.
- Le système GABAergique reste un système assez méconnu, car très complexe. Des molécules potentiellement utilisables *in vitro* peuvent ne pas prouver leur efficacité ou sécurité en thérapeutique.
- L'intoxication reste pour la plupart du temps non-fatale, et il faut éviter d'aggraver les symptômes par les traitements symptomatiques standards.
- Les données scientifiques manquent quant aux dommages au cerveau lors d'utilisation d'administrations de champignons entiers. Par exemple, lors de cas d'intoxications bien identifiés comme syndrome panthérinien, le développement de techniques de routines réalisées aux urgences permettraient de percevoir si l'excitotoxicité de l'acide iboténique est présente également lors d'ingestions orales de matériel fongique.
- Aucune étude concrète sur l'activité pharmacologique de la muscazone n'a été menée. Or, celle-ci étant le dérivé obtenu à partir de radiations UV sur de l'acide iboténique, celle-ci corrobore avec la méthode traditionnelle de séchage en plein soleil, au moins sur la partie externe du matériel fongique. Une activité à part entière pourrait donc être découverte.
- Les potentielles consommations futures sont nombreuses, ces champignons sont accessibles par tout le monde et poussent dans toutes les forêts de France métropolitaine. Leur limitation législative ne pourrait donc en être assez restrictive. Ainsi, non pas leur législation mais une éducation est nécessaire sur leur utilisation et les risques associés. Nous pourrions tout de même observer de futurs changements de la législation sur leur possession, leur vente et leur utilisation dans le futur, suivant les décisions menées par le pays.

Nous l'avons vu, l'image mystique et mystérieuse de l'amanite tue-mouche perdure dans le temps, anciennement comme moyen d'accès sacré, puis vue comme diabolique, et désormais avec de nouvelles théories religieuses, d'utilisation traditionnelle ou bien encore sur des utilisations jusqu'alors inconnues qui ne cessent d'être élaborées. Lorsque les psychotropes rentrent en jeu, les théories sont infiniment plus nombreuses et le travail des ethnologues n'est plus que sur le terrain mais également sur l'information et la désinformation. Seules de nouvelles recherches archéologiques pourront affirmer les traces oubliées du passé, même si les théories pan-mystiques éprouvaient les bonnes théories initialement. Une chose est sûre, si son utilisation avait été prédominante dans les temps immémoriaux, alors son ineffable secret aurait été bien protégé de la folie contemporaine.

La dualité entre sagesse et folie, la double personnalité que prend le personnage de l'amanite tue-mouches, avec le côté animal et le côté fou, qui sont représentés sur des artefacts immémoriaux, est retrouvée également en science, avec la dualité d'action entre le muscimol et l'acide iboténique, et la dualité des symptômes entre le delirium et l'apaisement. Elle se retrouve également dans son appréhension qu'ont certains peuples envers elle : elle est connue pour accorder sa grande force, mais il ne faut pas en abuser car cette force est sûrement trop grande pour l'humain. Nous pourrions pousser l'analogie plus loin en disant que l'acide iboténique apporte le courage à l'humain, et que

le muscimol lui apporte la sagesse. Ainsi, seuls ceux qui en maîtrisent l'équilibre pourront lui emprunter de son pouvoir.

Enfin, il est à noter que pour Barbier (160), « si les récits des habitants de Tymlat montrent que, dans la cosmologie locale, *v'apaq* est doté d'une mémoire individuelle, nous proposons donc l'idée que ce champignon est un vecteur de circulation d'une mémoire collective. Il existe ici une certaine « éducation de l'attention » qui prend racine en toundra : les cueillettes ne sont pas exclusivement réalisées par les femmes, mais ce sont elles qui, dans la grande majorité des cas, prennent en charge les enfants lors de ces déplacements. En situation, les jeunes sont responsabilisés à la création d'une bonne expérience visionnaire pour autrui, par l'apprentissage précoce des techniques gestuelles et mélodiques permettant de ne pas « vexer » *v'apaq*. Ils comprennent en même temps que le champignon n'est pas une drogue (*narkotik*), mais un être sensible dont il faut essayer de partager le point de vue. Cette éthique cosmologique permet de réguler les comportements vis-à-vis du milieu vital visible et invisible : l'amanite tue-mouches, mangée ou non, constitue un support fongique d'enseignement du système de valeurs Koriak. Entre l'anthropomorphisme des champignons et le fongimorphisme des humains, la récolte performative fait rejouer le souvenir des gestes des ancêtres — l'image d'une cueillette réussie, répétée dans les visions que souffle le mycète à son consommateur, répétée par d'autres cueilleurs face à d'autres champignons, dans un mouvement de reflet incessant. Ainsi la transmission de savoirs écologiques, éthiques et cosmologiques locaux prend forme en toundra, sous le regard attentif de l'amanite tue-mouches ».

Ainsi, une approche traditionnelle ne correspond en rien aux méthodes d'utilisations récréatives actuelles et préserve des abus par la participation d'un groupe.

5.1 Note de fin sur le futur

Cette étude ne citera pas de lien directement vers des sites commerciaux, mais il est important de noter que de nouveaux commerces démarrent dans le monde avec comme activité principale la vente d'extraits d'amanite tue-mouches. Ce point est largement à tenir compte et de nouvelles interrogations vont être à développer. Comme il peut être compréhensible de ne pas interdire la possession et la récolte d'un champignon presque ubiquiste, certains pays l'ont déjà fait (Pays-Bas par exemple). Cependant, si même certains effets bénéfiques étaient démontrés dans un futur proche, un avis subjectif quant à la législation serait qu'une régulation des produits commercialisés est nécessaire au plus vite.

Ainsi, encore une fois sans citer, il est possible de voir que la fiche produit d'un site commercial très professionnel décrit cet extrait comme « soutenant les défenses de l'organisme », « fournissant un soutien au stress, favorisant l'équilibre et le calme », « augmentant les niveaux de GABA et de sérotonine pour ramener l'esprit à un état de calme », « favorisant l'amélioration du sommeil, réduisant la latence d'endormissement ». Cet extrait aurait « été développé par d'éminents scientifiques et professionnels du bien-être pour un usage thérapeutique ».

De plus, dans la Foire Aux Questions (FAQ), il est possible d'y retrouver que cet extrait est une « teinture [qui] doit être utilisée à faible dose, pour favoriser une sensation de calme et de détente. L'extrait provient à 100 % de champignons *Amanita Muscaria*, ce qui donne un produit final composé principalement de muscimol » ou encore, « en prenant la portion recommandée, [elle] ne produira pas d'effets psychédéliques. Nos produits sont fabriqués à partir du champignon *Amanita Muscaria* qui ne contient pas de psilocybine », cette dissociation étant importante à faire comprendre aux consommateurs (beaucoup d'autres sites ont comme arguments marketing un substitut légal de « trip » à la psilocybine). Mais également que la « méthode d'extraction [est] exclusive, sans ajout de produits chimiques ou d'alcool. Cela permet à chaque extrait d'être

conforme à nos spécifications afin de garantir une qualité et un dosage constants », ceci nous informant que la présence d'acide iboténique est largement plausible. Mais il est également qualifié de complètement détoxifié à d'autres lignes. Aucune quantification en isoxazoles ou amavadine, ou encore glucanes n'est donc accessible⁴³. Enfin, un point d'ombre reste au niveau de la sécurité, où il est répondu « Notre extrait exclusif [...] a fait l'objet de tests toxicologiques et a toujours été considéré comme sûr pour la consommation humaine en tant que complément alimentaire », « cela signifie qu'un groupe d'experts scientifiques externes a confirmé que l'[extrait] est sans danger pour la consommation des adultes en tant que supplément ». Cependant, il est important de noter que les études pré-cliniques se sont déroulées sur des adultes sains, et sur une période de 90 jours⁴⁴. L'extrait n'a donc pas été prouvé sans danger en tant que complément alimentaire sur du long terme. De plus, l'accoutumance reste un sujet préoccupant avec les autres agonistes ou modulateurs GABAergiques, celle-ci n'ayant nullement été testée ici.

Ainsi, ce site commercial a su se baser dans un pays où la législation autorise comme substance naturelle ce champignon et ses extraits. C'est sur la notion d'extrait et non de molécule seule (muscimol) que beaucoup d'entreprises jouent. Ainsi il n'est alors pas nécessaire de commercialiser un médicament lorsque les extraits sont naturels. N'oublions pas, qu'en France et dans le monde, les médicaments GABAergiques sont testés avec des essais cliniques de grande ampleur et produits selon les Bonnes Pratiques de Fabrication. Un des nombreux avantages d'une commercialisation permettrait notamment d'obtenir un dosage plus précis et une posologie plus régulière d'administration qu'un extrait « maison », beaucoup plus aléatoire, mais dans ce cas, une régulation des titrations en muscimol ou autres produits contenus dans cet extrait serait alors nécessaires, avec également, une plus grande transparence sur les effets, sur la pharmacodynamie, sur l'accoutumance, et sur les autres effets indésirables possibles avec l'administration chronique d'un tel produit. Ceci doit en être obtenu grâce à une législation comme un produit de santé. Actuellement, beaucoup de produits commerciaux se cachent derrière leur étiquette « produit naturel », mais il ne faut pas oublier finalement que chaque substance a sa toxicité qui lui est propre, surtout au long terme. Enfin, si les extraits ne sont composés de muscimol (seul une analyse chimique pourrait nous le dire), alors ces sites commerciaux n'ont pas compris toute l'étendue de la complexité du couple muscimol / acide iboténique (ainsi que toutes les autres molécules bioactives évidemment), qui a tentée d'être retranscrite à travers ce travail, ou qu'ils se concentrent exclusivement sur une activité pharmacologique spécifique. Certains sites ont très bien compris cette complexité et prônent un ratio de 3:2 (acide iboténique / muscimol) après traitement.

C'est donc bien une régulation sur les produits commerciaux qui devrait être faite dans les prochaines années, pour obtenir plus de transparence et pour limiter les allégations commerciales attirantes pour le consommateur pour un produit qui, rappelons-le, agit sur la santé.

⁴³ Sur certains sites plus transparents, la titration est marquée. Par exemple : une titration à 10 mg de muscimol par gummies, un autre à 1,725mg/gummies (soit 0,029%), ou encore un shooter contenant 100mg.

⁴⁴ Étude privée indisponible à la consultation. Ainsi ni les concentrations ni les posologies ne sont accessibles.

6 Bibliographie

1. Cui YY, Cai Q, Tang LP, Liu JW, Yang ZL. The family Amanitaceae: molecular phylogeny, higher-rank taxonomy and the species in China. *Fungal Diversity*. 1 juill 2018;91(1):5-230.
2. Zhang P, Tang LP, Cai Q, Xu JP. A review on the diversity, phylogeography and population genetics of *Amanita* mushrooms. *Mycology*. 3 avr 2015;6(2):86-93.
3. Neville P, Poumarat S. *Fungi Europaei 9 Amaniteae - Amanita, Limacella & Torrendia* - (2004) - P. Neville & S. Poumarat. Candusso. 2004. (*Fungi Europaei*).
4. Michelot D, Melendez-Howell L. *Amanita muscaria*: Chemistry, biology, toxicology, and ethnomycology. *Mycological research*. 1 mars 2003;107:131-46.
5. Bon M. *Champignons de France et d'Europe occidentale* de Marcel Bon - Editions Flammarion. 2004.
6. Deconchat C, Polese JM. *Champignons l'encyclopédie*. Editions Artémis; 2002.
7. wildflower729. iNaturalist. 2021 [cité 16 juin 2023]. American Fly Agaric (Subspecies *Amanita muscaria flavivolvata*). Disponible sur: <https://www.inaturalist.org/observations/101783544>
8. Sweetapple P. iNaturalist. 2023 [cité 16 juin 2023]. Fly Agaric (*Amanita muscaria*). Disponible sur: <https://www.inaturalist.org/observations/163571131>
9. *Amanita muscaria* Fly Agaric [Internet]. [cité 16 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.bioimages.org.uk/image.php?id=115737>
10. Oda T, Tanaka C, Tsuda M. Molecular phylogeny and biogeography of the widely distributed *Amanita* species, *A. muscaria* and *A. pant henna*. *Mycological Research*. 1 août 2004;108(8):885-96.
11. Geml J, Laursen GA, O'Neill K, Nusbaum HC, Taylor DL. Beringian origins and cryptic speciation events in the fly agaric (*Amanita muscaria*). *Molecular Ecology*. 2006;15(1):225-39.
12. Moingeon JM. *Amanita muscaria* f. *flavivolvata* [Internet]. [cité 18 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmanatur.com/Mycologie/Amanita%20muscaria%20flavivolvata.htm>
13. Cicchetti D. iNaturalist. 2020 [cité 18 juin 2023]. Variety *Amanita muscaria aureola*. Disponible sur: <https://www.inaturalist.org/observations/45669182>
14. jacobi. iNaturalist. 2020 [cité 18 juin 2023]. American Yellow Fly Agaric (Variety *Amanita muscaria guessowii*). Disponible sur: <https://www.inaturalist.org/observations/63998588>
15. Ribordy FX, Gaudreau G, Ribordy A, Tremblay M. *Amanita Muscaria*. In *Acfas-Sudbury*; 2004.
16. Taylor J, Holzbauer S, Wanduragala D, Ivaskovic A, Spinosa R, Smith K, et al. Notes from the Field: Acute Intoxications from Consumption of *Amanita muscaria* Mushrooms — Minnesota, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 31 mai 2019;68(21):483-4.
17. Elonen E, Tarssanen L, Härkönen M. Poisoning with Brown Fly Agaric, *Amanita Regalis*. *Acta Medica Scandinavica*. 1979;205(1-6):121-3.
18. Stijve T. The Royal fly agaric, *Amanita regalis* (Fr.) Michael, is mushroom of the year 2000. *AMK Mededelingen*. 2000;(No.2):46-51.

19. Geml J, Tulloss RE, Laursen GA, Sazanova NA, Taylor DL. Evidence for strong inter- and intracontinental phylogeographic structure in *Amanita muscaria*, a wind-dispersed ectomycorrhizal basidiomycete. *Molecular Phylogenetics and Evolution*. août 2008;48(2):694-701.
20. Di Rita F, Atzeni M, Tudino F. The history of conifers in central Italy supports long-term persistence and adaptation of mesophilous conifer fungi in *Arbutus*-dominated shrublands. *Review of Palaeobotany and Palynology*. nov 2020;282(104300).
21. Puddu D. iNaturalist. 2018 [cité 18 juin 2023]. Panthercap (*Amanita pantherina*). Disponible sur: <https://www.inaturalist.org/observations/19060587>
22. Calleda F. iNaturalist. 2021 [cité 18 juin 2023]. Panthercap (*Amanita pantherina*). Disponible sur: <https://www.inaturalist.org/observations/69493270>
23. *A. muscarina* INPN [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/39079
24. *A. pantherina* INPN [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/39099
25. *A. muscaria*, GBIF [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.gbif.org/species/8168319>
26. *A. pantherina*, GBIF [Internet]. [cité 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.gbif.org/species/8961574>
27. Stebelska K. Fungal Hallucinogens Psilocin, Ibotenic Acid, and Muscimol: Analytical Methods and Biologic Activities. *Therapeutic Drug Monitoring*. août 2013;35(4):420.
28. Good R, Müller GFR, Eugster CH. Isolation and characterization of premuscimol and muscazone from *amanita muscaria* (l. Ex fr.) Hooker. *HCA*. 1965;48(4):927-30.
29. Tsunoda K, Inoue N, Aoyagi Y, Sugahara T. Simultaneous Analysis of Ibotenic Acid and Muscimol in Toxic Mushroom, *Amanita muscaria*, and Analytical Survey on Edible Mushrooms. *食品衛生学雑誌 (Food hygiene and safety science)*. 1989;34(1):12-17_1.
30. Tsunoda K, INOUE N, AOYAGI Y, SUGAHARA T. Changes in Concentration of Ibotenic Acid and Muscimol in the Fruit Body of *Amanita muscaria* during the Reproduction Stage. *食品衛生学雑誌 (Food hygiene and safety science)*. 1990;34(1):18-24_1.
31. Størmer FC, Janak K, Koller GEB. Ibotenic acid in *Amanita muscaria* spores and caps. *Mycologist*. août 2004;18(3):114-7.
32. Tsujikawa K, Mohri H, Kuwayama K, Miyaguchi H, Iwata Y, Gohda A, et al. Analysis of hallucinogenic constituents in *Amanita* mushrooms circulated in Japan. *Forensic Science International*. 20 déc 2006;164(2):172-8.
33. Vendramin A, Brvar M. *Amanita muscaria* and *Amanita pantherina* poisoning: Two syndromes. *Toxicon*. 1 nov 2014;90:269-72.
34. Tsujikawa K, Kuwayama K, Miyaguchi H, Kanamori T, Iwata Y, Inoue H, et al. Determination of muscimol and ibotenic acid in *Amanita* mushrooms by high-performance liquid chromatography and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 1 juin 2007;852(1):430-5.

35. Poliwoda A, Zielińska K, Halama M, Wieczorek PP. Determination of muscimol and ibotenic acid in mushrooms of Amanitaceae by capillary electrophoresis. *ELECTROPHORESIS*. 2014;35(18):2593-9.
36. Gennaro MC, Giacosa D, Gioannini E, Angelino S. Hallucinogenic Species in Amanita Muscaria. Determination of Muscimol and Ibotenic Acid by Ion-Interaction HPLC. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. 1 févr 1997;20(3):413-24.
37. Stříbrný J, Sokol M, Merová B, Ondra P. GC/MS determination of ibotenic acid and muscimol in the urine of patients intoxicated with Amanita pantherina. *Int J Legal Med*. 1 juill 2012;126(4):519-24.
38. Tsunoda K, Inoue N, Aoyagi Y, Sugahara T. Change in Ibotenic Acid and Muscimol Contents in Amanita muscaria during Drying, Storing or Cooking Food Hygienic Studies of Toxigenic Basidiomycotina. III. 食品衛生学雑誌 (Food hygiene and safety science). 1993;34(2):153-160_1.
39. Lumpert M, Kreft S. Catching flies with Amanita muscaria: traditional recipes from Slovenia and their efficacy in the extraction of ibotenic acid. *Journal of Ethnopharmacology*. 1 juill 2016;187:1-8.
40. Jørgensen CG, Clausen RP, Hansen KB, Bräuner-Osborne H, Nielsen B, Metzler B, et al. Synthesis and pharmacology of glutamate receptor ligands: new isothiazole analogues of ibotenic acid. *Org Biomol Chem*. 25 janv 2007;5(3):463-71.
41. Filer CN, Lacy JM, Peng CT. Ibotenic Acid Decarboxylation to Muscimol: Dramatic Solvent and Radiolytic Rate Acceleration. *Synthetic Communications*. 1 avr 2005;35(7):967-70.
42. Obermaier S, Müller M. Ibotenic Acid Biosynthesis in the Fly Agaric Is Initiated by Glutamate Hydroxylation. *Angewandte Chemie International Edition*. 2020;59(30):12432-5.
43. Nielsen EØ, Schousboe A, Hansen SH, Krogsaard-Larsen P. Excitatory Amino Acids: Studies on the Biochemical and Chemical Stability of Ibotenic Acid and Related Compounds. *Journal of Neurochemistry*. 1985;45(3):725-31.
44. Peredy T, Bruce RD. Mushrooms, Ibotenic Acid. In: Wexler P, éditeur. *Encyclopedia of Toxicology* (Third Edition). Oxford: Academic Press; 2014. p. 412-3.
45. Hermit MB, Greenwood JR, Nielsen B, Bunch L, Jørgensen CG, Vestergaard HT, et al. Ibotenic acid and thioibotenic acid: a remarkable difference in activity at group III metabotropic glutamate receptors. *European Journal of Pharmacology*. 23 févr 2004;486(3):241-50.
46. Johnston GAR. Muscimol as an Ionotropic GABA Receptor Agonist. *Neurochem Res*. oct 2014;39(10):1942-7.
47. Petroff OAC. Book Review: GABA and Glutamate in the Human Brain. *Neuroscientist*. 1 déc 2002;8(6):562-73.
48. Karthick C, Periyasamy S, Jayachandran KS, Anusuyadevi M. Intrahippocampal Administration of Ibotenic Acid Induced Cholinergic Dysfunction via NR2A/NR2B Expression: Implications of Resveratrol against Alzheimer Disease Pathophysiology. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2016;9.
49. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO, et al. Glutamate Receptors. In: *Neuroscience* 2nd edition. Sinauer Associates; 2001.
50. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, et al. Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function. Sibley D, éditeur. *Pharmacol Rev*. 1 sept 2010;62(3):405-96.

51. Lipton SA. Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: Memantine and beyond. *Nat Rev Drug Discov.* févr 2006;5(2):160-70.
52. Zinkand WC, Moore WC, Thompson C, Salama AI, Patel J. Ibotenic acid mediates neurotoxicity and phosphoinositide hydrolysis by independent receptor mechanisms. *Mol Chem Neuropathol.* 1992;16(1-2):1-10.
53. Schliebs R, Bigl V. [16] - Animal Models to Produce Cortical Cholinergic Dysfunction. In: Perez-Polo JR, éditeur. *Methods in Neurosciences.* Academic Press; 1996. p. 275-89. (Paradigms of Neural Injury; vol. 30).
54. Ji C, Li Q, Aisa H, Yang N, Dong YL, Liu YY, et al. Gossypium herbaceum Extracts Attenuate Ibotenic Acid-induced Excitotoxicity in Rat Hippocampus. *Journal of Alzheimer's Disease.* 1 janv 2009;16(2):331-9.
55. Heo H, Shin Y, Cho W, Choi Y, Kim H, Kwon YK. Memory improvement in ibotenic acid induced model rats by extracts of *Scutellaria baicalensis*. *Journal of Ethnopharmacology.* 25 févr 2009;122(1):20-7.
56. Shirakawa K, Ichitani Y. Prolonged initiation latency in Morris water maze learning in rats with ibotenic acid lesions to medial striatum: effects of systemic and intranigral muscimol administration. *Brain Research.* 31 déc 2004;1030(2):193-200.
57. Bowden K, Drysdale AC, Mogey GA. Constituents of *Amanita muscaria*. *Nature.* juin 1965;206(4991):1359-60.
58. DeFeudis FV. Physiological and behavioral studies with muscimol. *Neurochem Res.* oct 1980;5(10):1047-68.
59. Baraldi M, Grandison L, Guidotti A. Distribution and metabolism of muscimol in the brain and other tissues of the rat. *Neuropharmacology.* 1 janv 1979;18(1):57-62.
60. Patočka J, Kocandřlová B. Pharmacologically and toxicologically relevant components of *Amanita muscaria*. *MMSL.* 8 sept 2017;86(3):122-34.
61. Ben-Ari Y, Woodin MA, Sernagor E, Cancedda L, Vinay L, Rivera C, et al. Refuting the challenges of the developmental shift of polarity of GABA actions: GABA more exciting than ever! *Front Cell Neurosci.* 28 août 2012;6:35.
62. Ngo DH, Vo TS. An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules.* janv 2019;24(15):2678.
63. Gernert M, Feja M. Bypassing the Blood–Brain Barrier: Direct Intracranial Drug Delivery in Epilepsies. *Pharmaceutics.* déc 2020;12(12):1134.
64. Kumar S, Porcu P, Werner DF, Matthews DB, Diaz-Granados JL, Helfand RS, et al. The role of GABAA receptors in the acute and chronic effects of ethanol: a decade of progress. *Psychopharmacology.* 1 sept 2009;205(4):529-64.
65. Naffaa MM, Hung S, Chebib M, Johnston GAR, Hanrahan JR. GABA-p receptors: distinctive functions and molecular pharmacology. *British Journal of Pharmacology.* 2017;174(13):1881-94.
66. Walton JC, McNeill JK, Oliver KA, Albers HE. Temporal Regulation of GABAA Receptor Subunit Expression: Role in Synaptic and Extrasynaptic Communication in the Suprachiasmatic Nucleus. *eNeuro.* 1 mars 2017;4(2).

67. Johnston GAR. Muscimol as an Ionotropic GABA Receptor Agonist. *Neurochem Res.* 1 oct 2014;39(10):1942-7.
68. Benkherouf AY, Taina K, Meera P, Aalto AJ, Li X, Soini SL, et al. Extrasynaptic δ -GABAA receptors are high-affinity muscimol receptors. *J Neurochem.* avr 2019;149(1):41-53.
69. Najgebauer P, Staś M, Wrzalik R, Broda MA, Wieczorek PP, Andrushchenko V, et al. Muscimol hydration and vibrational spectroscopy – The impact of explicit and implicit water. *Journal of Molecular Liquids.* 1 oct 2022;363:119870.
70. Coloma FM, Niles LP. In vitro effects of melatonin on [3H]muscimol binding in rat brain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 1 janv 1984;8(4):669-72.
71. Evangelista S, Borsini F, Meli A. Evidence that muscimol acts in the forced swimming test by activating the rat dopaminergic system. *Life Sciences.* 14 déc 1987;41(24):2679-84.
72. König-Bersin P, Waser PG, Langemann H, Lichtensteiger W. Monoamines in the brain under the influence of muscimol and ibotenic acid, two psychoactive principles of *amanita muscaria*. *Psychopharmacologia.* 1 mars 1970;18(1):1-10.
73. Li C, Lei Y, Tian Y, Xu S, Shen X, Wu H, et al. The etiological contribution of GABAergic plasticity to the pathogenesis of neuropathic pain. *Mol Pain.* 8 mai 2019;15:1744806919847366.
74. McNeill JK, Walton JC, Albers HE. Functional Significance of the Excitatory Effects of GABA in the Suprachiasmatic Nucleus. *J Biol Rhythms.* août 2018;33(4):376-87.
75. Faulhaber J, Steiger A, Lancel M. The GABAA agonist THIP produces slow wave sleep and reduces spindling activity in NREM sleep in humans. *Psychopharmacology (Berl).* avr 1997;130(3):285-91.
76. Campo-Soria C, Chang Y, Weiss DS. Mechanism of action of benzodiazepines on GABAA receptors. *British Journal of Pharmacology.* 2006;148(7):984-90.
77. Lobo IA, Harris RA. GABAA receptors and alcohol. *Pharmacol Biochem Behav.* juill 2008;90(1):90-4.
78. Lancel M, Crönlein TA, Faulhaber J. Role of GABAA receptors in sleep regulation. Differential effects of muscimol and midazolam on sleep in rats. *Neuropsychopharmacology.* juill 1996;15(1):63-74.
79. Lancel M, Faulhaber J, Schiffelholz T, Mathias S, Deisz RA. Muscimol and Midazolam Do Not Potentiate Each Other's Effects on Sleep EEG in the Rat. *Journal of Neurophysiology.* mars 1997;77(3):1624-9.
80. Rouhani S, Dall'ava-santucci J, Bajenaru O, Emmanouilidis E, Tran G, Manicom R, et al. Effects of Muscimol or Homotaurine on Sleep–Wake States in Alcohol-Dependent Rats During Withdrawal. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 1 avr 1998;59(4):955-60.
81. Wasson G. Soma of the Aryans: an ancient hallucinogen? *United Nations : Office on Drugs and Crime.* 1970;25-30.
82. Fritz H, Gagneux AR, Zbinden R, Geigy JR, Basle SA, Eugster CH. The structure of muscazone. *Tetrahedron Letters.* 1 janv 1965;6(25):2075-6.
83. Tkach V, Kushnir M, Kopyika V, Luganska O, Omelyanchik L, Kormosh Z, et al. Theoretical Description for Ibotenic Acid and Muscazone Determination in Mushroom Pulp and Biological Liquids over Conducting Polymer-Modified Electrode. *Biointerface Research in Applied Chemistry.* 15 juin 2023;13:275.

84. Neuropathie optique bilatérale par intoxication au méthanol : à propos d'un cas | SFO-online - Société Française d'Ophtalmologie [Internet]. [cité 20 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.sfo-online.fr/session/media/neuropathie-optique-bilaterale-par-intoxication-au-methanol-propos-dun-cas>
85. Wasson RG. Soma : divine mushroom of immortality. Mouton; 1968. (Ethno-mycological studies).
86. Merova B, Ondra P, Stankova M, Valka I. Isolation and identification of the *Amanita muscaria* and *Amanita pantherina* toxins in human urine. *Neuro Endocrinol Lett.* oct 2008;29(5):744-8.
87. Bambauer TP, Wagmann L, Maurer HH, Weber AA, Meyer MR. Development and application of a strategy for analyzing eight biomarkers in human urine to verify toxic mushroom or *ricinus communis* ingestions by means of hydrophilic interaction LC coupled to HRMS/MS. *Talanta.* 1 juin 2020;213:120847.
88. Bambauer TP, Wagmann L, Weber AA, Meyer MR. Further development of a liquid chromatography–high-resolution mass spectrometry/mass spectrometry-based strategy for analyzing eight biomarkers in human urine indicating toxic mushroom or *Ricinus communis* ingestions. *Drug Testing and Analysis.* 2021;13(9):1603-13.
89. Lurie Y, Wasser SP, Taha M, Shehade H, Nijim J, Hoffmann Y, et al. Mushroom poisoning from species of genus *Inocybe* (fiber head mushroom): a case series with exact species identification. *Clinical Toxicology.* 1 juill 2009;47(6):562-5.
90. Feeney K, Stijve T. Re-examining the Role of Muscarine in the Chemistry of *Amanita muscaria*. 1 janv 2010;32-6.
91. Reis FS, Heleno SA, Barros L, Sousa MJ, Martins A, Santos-Buelga C, et al. Toward the Antioxidant and Chemical Characterization of Mycorrhizal Mushrooms from Northeast Portugal. *Journal of Food Science.* 2011;76(6):C824-30.
92. Chilton WS, Hsu CP, Zdybak WT. Stizolobic and stizolobinic acids in *Amanita pantherina*. *Phytochemistry.* 1 juill 1974;13(7):1179-81.
93. Stintzing F, Schliemann W. Pigments of Fly Agaric (*Amanita muscaria*). *Zeitschrift für Naturforschung C.* 1 déc 2007;62(11-12):779-85.
94. Yaoita Y, Endo M, Tani Y, Machida K, Amemiya K, Furumura K, et al. Sterol Constituents from Seven Mushrooms. *Chem Pharm Bull.* 1999;47(6):847-51.
95. Lee S, Yu JS, Lee SR, Kim KH. Non-peptide secondary metabolites from poisonous mushrooms: overview of chemistry, bioactivity, and biosynthesis. *Nat Prod Rep.* 23 mars 2022;39(3):512-59.
96. Braeuer S, Walenta M, Steiner L, Goessler W. Determination of the naturally occurring vanadium-complex amavadin in *Amanita muscaria* with HPLC-ICPMS. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry.* 2021;36(5):954-67.
97. da Silva JAL, da Silva JJRF, Pombeiro AJL. Amavadine, a Vanadium Compound in *Amanita Fungi*. In: Michibata H, éditeur. *Vanadium: Biochemical and Molecular Biological Approaches.* Dordrecht: Springer Netherlands; 2012. p. 35-49.
98. Ścibior A, Pietrzyk Ł, Plewa Z, Skiba A. Vanadium: Risks and possible benefits in the light of a comprehensive overview of its pharmacotoxicological mechanisms and multi-applications with a summary of further research trends. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 1 sept 2020;61:126508.
99. Falandysz J, Kunito T, Kubota R, Lipka K, Mazur A, Falandysz JJ, et al. Selected elements in fly agaric *Amanita muscaria*. *Journal of Environmental Science and Health, Part A.* 31 août 2007;42(11):1615-23.

100. Maciejczyk E, Wieczorek D, Zwyrzykowska-Wodzińska A, Halama M, Jasicka-Misiak I, Kafarski P. Phosphorus Profile of Basidiomycetes. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 11 mars 2015;190:00-00.
101. Yamaura Y, Komiyama S, Fukuhara M, Takabatake E, Hashimoto T. Biochemical Effects of *Amanita muscaria* Extract in Mice. Food Hygiene and Safety Science (Shokuhin Eiseigaku Zasshi). 1983;24(5):459-464_1.
102. Moss MJ, Hendrickson RG. Toxicity of muscimol and ibotenic acid containing mushrooms reported to a regional poison control center from 2002–2016. Clinical Toxicology. 1 févr 2019;57(2):99-103.
103. Meisel EM, Morgan B, Schwartz M, Kazzi Z, Cetin H, Sahin A. Two Cases of Severe Amanita Muscaria Poisoning Including a Fatality. Wilderness & Environmental Medicine. 1 déc 2022;33(4):412-6.
104. Beug M, Shaw M, Cochran K. Thirty plus Years of Mushroom Poisoning: Summary of the Approximately 2,000 Reports in the NAMA Case Registry. Mcllvainea. 1 janv 2006;16.
105. Rampolli FI, Kamler P, Carnevale Carlino C, Bedussi F. The Deceptive Mushroom: Accidental Amanita muscaria Poisoning. Eur J Case Rep Intern Med. 2 févr 2021;8(2):002212.
106. Brvar M, Mozina M, Bunc M. Prolonged psychosis after Amanita muscaria ingestion. Wien Klin Wochenschr. 1 mai 2006;118(9-10):294-7.
107. Stříbrný J, Sokol M, Merová B, Ondra P. GC/MS determination of ibotenic acid and muscimol in the urine of patients intoxicated with Amanita pantherina. Int J Legal Med. 1 juill 2012;126(4):519-24.
108. Ginterová P, Sokolová B, Ondra P, Znaležiona J, Petr J, Ševčík J, et al. Determination of mushroom toxins ibotenic acid, muscimol and muscarine by capillary electrophoresis coupled with electrospray tandem mass spectrometry. Talanta. 1 juill 2014;125:242-7.
109. Poliwoda A, Zielińska K, Wieczorek PP. Direct Analysis of Psilocin and Muscimol in Urine Samples Using Single Drop Microextraction Technique In-Line with Capillary Electrophoresis. Molecules. 29 mars 2020;25(7):1566.
110. Lévi-Strauss C. Les Champignons dans la culture. A propos d'un livre de M. R. G. Wasson. Homme. 1970;10(1):5-16.
111. Wasson VP, Wasson RG. Mushrooms, Russia, and history. 1957;
112. Heim R. Les champignons sataniques sur les toiles de Hieronymus van Aeken Bosch. (Collectanea botanica (Barcelona) Vol. VII).
113. *The Garden of Earthly Delights*. In: Wikipedia [Internet]. 2023 [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=The_Garden_of_Earthly_Delights&oldid=1163898719
114. Wasson RG. The Wondrous Mushroom: Mycolatry in Mesoamerica. McGraw-Hill; 1980.
115. Lowy B. Amanita muscaria and the Thunderbolt Legend in Guatemala and Mexico. Mycologia. 1974;66(1):188-91.
116. BÉELZÉBUL ou BELZÉBUTH - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 22 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/beelzebul-belzebuth/>
117. Samorini G. The oldest archeological data evidencing the relationship of Homo sapiens with psychoactive plants: A worldwide overview. Journal of Psychedelic Studies. 29 mars 2019;3:1-18.

118. Dikov N. *Mysteries in the Rocks of Ancient Chukotka: Petroglyphs of Pegtymel* by Dikov, N. N., translated by Richard L. Bland | N. Fagin Books. 1971.
119. Dolitsky A. A Critical Review of the Traditional Narratives of Chukotka and Kamchatka. *Sibirica*. 1 déc 2012;11.
120. Devlet E. Rock art studies in northern russia and the far east, 2000–2004. In: *Rock Art Studies*. Paul Bahn, Natalie Franklin and Matthias Strecker; 2008. p. 120-37. (*News of the World III*).
121. Bogoras W. *The Chukchee*. Johnson Reprint; 1909. 870 p.
122. Bogoras W. *Chukchee Mythology*. Library of Alexandria; 1910. 53 p.
123. Bland RL. Another Look at the Pegtymel' Petroglyphs. *Arctic Anthropology*. 19 sept 2010;47(2):22-31.
124. Molodin V, Cheremissin D. Pétroglyphes de l'âge du bronze du plateau d'Ukok. A propos des représentations de personnages avec une coiffure fongiforme. *Arts Asiatiques*. 1999;54(1):148-52.
125. de Lumley H, Echassoux A. Les gravures rupestres du Chalcolithique et de l'âge du Bronze ancien de la région du mont Bego. Les mythes cosmogoniques des premiers peuples métallurgistes des Alpes méridionales. *L'Anthropologie*. 1 déc 2009;113(5, Part 2):969-1004.
126. de Lumley H, Echassoux A, Romain O, Barsky D, Grégoire S, Saos T. Une lame de faucille sous la stèle gravée Chalcolithique dite du « Chef de tribu », Vallée des Merveilles, région du Mont Bego, Tende, Alpes-Maritimes. *L'Anthropologie*. 1 sept 2010;114(4):445-68.
127. Samorini G. Sulla presenza di funghi e piante allucinogene in val camonica. *Centro Camuno di Studi Preistorici*. 1988;BCSP 24.
128. Samorini G. Mushroom Effigies in Archaeology: A Methodological Approach. 1 janv 2020;
129. Kaplan RW. The Sacred Mushroom in Scandinavia. *Man*. 1975;10(1):72-9.
130. Åbyhällen [Internet]. [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.lansstyrelsen.se/vastra-gotaland/besoksmal/kulturmiljoer/abyhallen.html>
131. Associazione per la conservazione del sito archeologico e naturalistico del Monte RocceRé. « Coppelle ad arco RocceRé » et « Antropomorfo del RocceRé » [Internet]. [cité 24 août 2023]. Disponible sur: <https://www.coppelleroccere.com/immagini>
132. Fulvio G. On the Potential Use of Cup-Marks. *Anthropology of Consciousness*. 1 sept 2010;21:205-20.
133. Borhegyi SF de. Miniature Mushroom Stones from Guatemala. *American Antiquity*. avr 1961;26(4):498-504.
134. Guzmán G. Las relaciones de los hongos sagrados con el hombre a través del tiempo (Les relations entre les champignons sacrés et l'homme à travers le temps). *Anales de Antropología*. 1 déc 2015;50.
135. de Borhegyi C, de Borhegyi-Forrest S. Chapter 33 - Mushroom Intoxication in Mesoamerica. In: Wexler P, éditeur. *Toxicology in Antiquity (Second Edition)*. Academic Press; 2019. p. 461-72. (*History of Toxicology and Environmental Health*).
136. Samorini G. The oldest representations of hallucinogenic mushrooms in the world (Sahara Desert, 9000-7000 BP). 1 janv 1992;
137. Lajoux JD, Leroi-Gourhan A, Elgar F. *Merveilles du Tassili n'Ajjer*. Éditions du Chêne; 1962.

138. Guzmán G. New taxonomical and ethnomycological observations on *Psilocybe* s.s. (Fungi, Basidiomycota, Agaricomycetidae, Agaricales, Strophariaceae) from Mexico, Africa and Spain. *Acta botánica mexicana*. juill 2012;(100):79-106.
139. Solomon A. *Rock Arts, Shamans, and Grand Theories* (2017), Oxford Handbooks Online.
140. Le Quellec JL. Images de chamanes ou chamanisme imaginaire? *Pictogram*. 1 janv 1999;11:34-46.
141. Ott J. Psycho-Mycolological Studies Of *Amanita* – From Ancient Sacrament To Modern Phobia. *Journal of Psychedelic Drugs*. 1 janv 1976;8(1):27-35.
142. Gootenberg P. *The Oxford Handbook of Global Drug History*. Oxford University Press; 2022. 699 p.
143. Allegro JM. *The sacred mushroom and the cross*. Doubleday New York, NY; 1970.
144. Ott J. *Recreational use of hallucinogenic mushrooms in the United States. Mushroom Poisoning: Diagnosis and Treatment* CRC Press, West Palm Beach. 1978;
145. Puharich A. *The Sacred Mushroom: Key to the Door of Eternity*. Doubleday; 1959. 232 p.
146. Hajicek-Dobberstein S. Soma siddhas and alchemical enlightenment: psychedelic mushrooms in Buddhist tradition. *Journal of Ethnopharmacology*. 1 oct 1995;48(2):99-118.
147. Dannaway F. Thunder Among the Pines: Defining a Pan-Asian Soma. *Journal of Psychoactive Drugs*. 1 mars 2009;41(1):67-84.
148. Crowley M. Umbrellas, Wheels and Bumps on the Head: A Proposed Solution to the Uṣṇīṣa Mystery. *Time and Mind*. 3 avr 2015;8(2):191-218.
149. Piper A. Burāq depicted as *Amanita muscaria* in a 15th century Timurid-illuminated manuscript? *Journal of Psychedelic Studies*. 24 sept 2019;3:1-9.
150. Rätsch C. *The Encyclopedia of Psychoactive Plants: Ethnopharmacology and Its Applications*. Simon and Schuster; 2005.
151. Hoffman M. *Mushrooms, Myth & Mithras The Drug Cult that Civilized Europe*. City Lights. 1 janv 2011;
152. Phipps A. Japanese use of Beni-Tengu-Dake (*Amanita Muscaria*) and the efficacy of traditional detoxification methods. *FIU Electronic Theses and Dissertations*. 23 mars 2000;
153. Amcaja. Tengu mikoshi portable shrine [Internet]. [cité 24 août 2023]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tengu_shrine_in_Bepu.JPG
154. Znamenski A. *Shamanism in siberia: russian records of indigenous spirituality*. 2003. 358 p.
155. Hamayon R. *Le chamanisme: fondements et pratiques d'une forme religieuse d'hier et d'aujourd'hui*. Editions Eyrolles; 2015. 193 p.
156. Goble P. *Small Indigenous Groups a Growing Problem for Moscow. The Northern European: UpNorth*. 2016.
157. Funk D. Religious component of modern cultural identity of the peoples of the North and Siberia: introduction to the issue's special theme - p 46-143. *Sibirskie istoricheskie issledovaniya*. 1 mars 2016;

158. Wilhelm, 1709-1746 S Georg. Steller's history of Kamchatka: collected information concerning the history of Kamshatka, its peoples, their manners, names, lifestyles, and various customary practices. Fairbanks, AK: University of Alaska Press; 2003. xiv, 298 p.
159. Saar M. Ethnomycological data from siberia and north-east asia on the effect of Amanita muscaria. Journal of Ethnopharmacology. 1 févr 1991;31(2):157-73.
160. Barbier A. Parler avec v'apaq. Terrain Anthropologie & sciences humaines. 8 nov 2021;
161. Stépanoff C. Voyager dans l'invisible. Techniques chamaniques de l'imagination. Paris: La Découverte; 2022. 494 p. (Poche / Sciences humaines et sociales).
162. Itkonen TI (Toivo I. Heidnische Religion und späterer Aberglaube bei den finnischen Lappen. Helsinki : Suomalais-ugrilainen Seura; 1946. 334 p.
163. Fatur K. Sagas of the Solanaceae: Speculative ethnobotanical perspectives on the Norse berserkers. Journal of Ethnopharmacology. 15 nov 2019;244:112151.
164. Wasson RG. Traditional Use in North America of Amanita muscaria for Divinatory Purposes. Journal of Psychedelic Drugs. 1 janv 1979;11(1-2):25-8.
165. Navet É. Les Ojibway et l'Amanite tue-mouche (Amanita muscaria). Pour une ethnomycologie des Indiens d'Amérique du Nord. Journal de la société des américanistes. 1988;74(1):163-80.
166. Guzmán G. Hallucinogenic, Medicinal, and Edible Mushrooms in Mexico and Guatemala: Traditions, Myths, and Knowledge. Int J Med Mushr. 2001;3(4):10.
167. Nyberg H. Religious use of hallucinogenic fungi: A comparison between Siberian and Mesoamerican Cultures. Karstenia. 1992;32(2):71-80.
168. Buckskin F, Benson A. The Contemporary Use of Psychoactive Mushrooms in Northern California. Journal of California and Great Basin Anthropology.
169. Perrin M. Le chamanisme. Paris cedex 14: Presses Universitaires de France; 2017. 128 p. (Que sais-je ?; vol. 7e éd.).
170. Knecht P, Hamayon R. La chasse à l'âme. Esquisse d'une théorie du chamanisme sibérien [Hunting the Soul: Outlining a Theory of Siberian Shamanism]. Asian Folklore Studies. 1 janv 1993;52:226.
171. Hamayon R. 'Ecstasy' or the West- Dreamt Siberian Shaman: Essays in the Philosophy of Anthropology. In 2019. p. 175-87.
172. Zsigmond G. The Amanitaceae in Hungarian folk tradition. Moeszia Erdélyi Gombász. 2003;1:55-68.
173. Samorini G. L'Amanita muscaria in Europa | Giorgio Samorini Network [Internet]. 2022 [cité 23 juill 2023]. Disponible sur: <https://samorini.it/antropologia/europa/amanita-muscaria-europa/>, <https://samorini.it/antropologia/europa/amanita-muscaria-europa/>
174. Köhler P, Luczaj L. Mushrooms in Józef Rostafiński's (1850-1928) questionnaire from 1883.
175. Saar M. Fungi in Khanty folk medicine. Journal of ethnopharmacology. 1 mars 1991;31:175-9.
176. Schneider W. Lexikon zur Arzneimittelgeschichte. Band 5: Pflanzliche Drogen : Sachwörterbuch zur Geschichte der pharmazeutischen Botanik ; Teil 1: A - C. 1974.

177. Guzmán G. Diversity and Use of Traditional Mexican Medicinal Fungi. A Review. *International Journal of Medicinal Mushrooms - INT J MED MUSHROOMS*. 1 janv 2008;10:209-17.
178. Feeney K. Revisiting Wasson's Soma: Exploring the Effects of Preparation on the Chemistry of *Amanita Muscaria*. *Journal of Psychoactive Drugs*. 1 déc 2010;42(4):499-506.
179. Rubel W, Arora D. A Study of Cultural Bias in Field Guide Determinations of Mushroom Edibility Using the Iconic Mushroom, *Amanita muscaria*, as an Example. *Econ Bot*. 1 nov 2008;62(3):223-43.
180. Carapeto LP, Cárcamo MC, Duarte JP, de Melo LG, Bernardi E, Ribeiro PB. Larvicidal efficiency of the fungus *Amanita muscaria* (Agaricales, Amanitaceae) against *Musca domestica* (Diptera, Muscidae). *Biotemas*. 2017;30(3):79-83.
181. Ohkuma S, Chen SH, Katsura M, Chen DZ, Kuriyama K. Muscimol Prevents Neuronal Injury Induced by NMDA. *Japanese Journal of Pharmacology*. 1 janv 1994;64(2):125-8.
182. Eleuteri S, Monti B, Brignani S, Contestabile A. Chronic Dietary Administration of Valproic Acid Protects Neurons of the Rat Nucleus Basalis Magnocellularis from Ibotenic Acid Neurotoxicity. *Neurotox Res*. 1 févr 2009;15(2):127-32.
183. Mion G, Villevieille T. Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neurosci Ther*. 10 avr 2013;19(6):370-80.
184. Ordak M, Galazka A, Nasierowski T, Muszynska E, Bujalska-Zadrozny M. Reasons, Form of Ingestion and Side Effects Associated with Consumption of *Amanita muscaria*. *Toxics*. avr 2023;11(4):383.
185. Satora L, Pach D, Butryn B, Hydzik P, Balicka-Ślusarczyk B. Fly agaric (*Amanita muscaria*) poisoning, case report and review. *Toxicon*. 1 juin 2005;45(7):941-3.
186. Aixalá M, Ona G, Parés Ò, Bouso JC. Patterns of use, desired effects, and mental health status of a sample of natural psychoactive drug users. *Drugs: Education, Prevention and Policy*. 3 mai 2020;27(3):191-8.
187. Fatur K. Peculiar plants and fantastic fungi: An ethnobotanical study of the use of hallucinogenic plants and mushrooms in Slovenia. *PLOS ONE*. 7 janv 2021;16(1):e0245022.
188. Kharitonova V. Revived Shamanism in the Social Life of Russia. *Folklore: Electronic Journal of Folklore*. 2015;(62):37-54.
189. Beug M, Shaw M. Animal Poisoning by *Amanita pantherina* and *Amanita muscaria*: A Commentary. 2009;18(1).
190. Caleda F. iNaturalist. [cité 17 juill 2023]. Photo 111495111. Disponible sur: <https://www.inaturalist.org/photos/111495111?size=original>
191. Ermell. Kaiserling (*Amanita caesarea*) [Internet]. 2019 [cité 17 juill 2023]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Kaiserling_\(Amanita_caesarea\)_20191014-RM-153953.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Kaiserling_(Amanita_caesarea)_20191014-RM-153953.jpg)
192. Toffel. *Amanita rubescens* in comparison to *Amanita pantherina* [Internet]. 2010 [cité 17 juill 2023]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Amanita_rubescens_und_Amanita_pantherina.JPG
193. Antoñana AE. iNaturalist. 2023 [cité 18 juill 2023]. European False Blusher (*Amanita excelsa*). Disponible sur: <https://www.inaturalist.org/observations/170135467>

194. Hidalgo F. iNaturalist. 2022 [cité 18 juill 2023]. Grey-spotted Amanita (Variety Amanita excelsa spissa). Disponible sur: <https://www.inaturalist.org/observations/142682683>
195. Voynova M, Shkondrov A, Kondeva-Burdina M, Krasteva I. Toxicological and pharmacological profile of Amanita muscaria (L.) Lam. – a new rising opportunity for biomedicine. Pharmacia. 26 nov 2020;67:317-23.
196. Kondeva-Burdina M, Voynova M, Shkondrov A, Aluani D, Tzankova V, Krasteva I. Effects of Amanita muscaria extract on different in vitro neurotoxicity models at sub-cellular and cellular levels. Food and Chemical Toxicology. 1 oct 2019;132:110687.
197. Voynova M, Shkondrov A, Krasteva I, Kondeva-Burdina M. In vitro effects of synthetic muscimol and an extract from Amanita muscaria on human recombinant MAOB enzyme. Pharmacia. 8 janv 2021;68(1):147-50.
198. Ma J, Zhang Y, Wang J, Zhao T, Ji P, Song J, et al. Proliferative effects of gamma-amino butyric acid on oral squamous cell carcinoma cells are associated with mitogen-activated protein kinase signaling pathways. International Journal of Molecular Medicine. 1 juill 2016;38(1):305-11.
199. Zavadinack M, de Lima Bellan D, da Rocha Bertage JL, da Silva Milhorini S, da Silva Trindade E, Simas FF, et al. An α -D-galactan and a β -D-glucan from the mushroom Amanita muscaria: Structural characterization and antitumor activity against melanoma. Carbohydrate Polymers. 15 nov 2021;274:118647.
200. Abdallah K, Monconduit L, Artola A, Luccarini P, Dallel R. GABAAergic inhibition or dopamine denervation of the A11 hypothalamic nucleus induces trigeminal analgesia. Pain. avr 2015;156(4):644-55.
201. Naik SR, Kelkar MR, Amladi SR, Sheth UK. Effect of muscimol, a central GABA receptor agonist, on the catalepsy, striatal homovanillic acid increase, and analgesia induced by pilocarpine in rats. Psychopharmacology. 1 sept 1981;74(4):393-4.
202. Aanonsen LM, Wilcox GL. Muscimol, gamma-aminobutyric acidA receptors and excitatory amino acids in the mouse spinal cord. J Pharmacol Exp Ther. 1 mars 1989;248(3):1034-8.
203. Zhang WN, Bast T, Xu Y, Feldon J. Temporary inhibition of dorsal or ventral hippocampus by muscimol: Distinct effects on measures of innate anxiety on the elevated plus maze, but similar disruption of contextual fear conditioning. Behavioural Brain Research. 1 avr 2014;262:47-56.
204. Ludvig N, Baptiste SL, Tang HM, Medveczky G, Von Gizycki H, Charchaflied J, et al. Localized transmeningeal muscimol prevents neocortical seizures in rats and nonhuman primates: Therapeutic implications. Epilepsia. 2009;50(4):678-93.
205. Ludvig N, Tang HM, Baptiste SL, Stefanov DG, Kral JG. Spatial memory in nonhuman primates implanted with the subdural pharmacotherapy device. Behavioural Brain Research. 1 juin 2015;286:293-9.
206. Heiss JD, Walbridge S, Argersinger DP, Hong CS, Ray-Chaudhury A, Lonser RR, et al. Convection-Enhanced Delivery of Muscimol Into the Bilateral Subthalamic Nuclei of Nonhuman Primates. Neurosurgery. juin 2019;84(6):E420-9.
207. Pilipenko V, Narbutė K, Beitnere U, Rumaks J, Pupure J, Jansone B, et al. Very low doses of muscimol and baclofen ameliorate cognitive deficits and regulate protein expression in the brain of a rat model of streptozocin-induced Alzheimer's disease. European Journal of Pharmacology. janv 2018;818:381-99.

208. Hu B, Geng C, Guo F, Liu Y, Zong YC, Hou XY. GABAA receptor agonist muscimol rescues inhibitory microcircuit defects in the olfactory bulb and improves olfactory function in APP/PS1 transgenic mice. *Neurobiology of Aging*. 1 déc 2021;108:47-57.
209. Cunha C, Monfils M, LeDoux J. GABAC receptors in the lateral amygdala: a possible novel target for the treatment of fear and anxiety disorders? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2010;4.
210. Antoniadis EA, Winslow JT, Davis M, Amaral DG. The non-human primate amygdala is necessary for the acquisition but not the retention of fear-potentiated startle. *Biol Psychiatry*. 1 févr 2009;65(3):241-8.
211. Ruthes AC, Carbonero ER, Córdova MM, Baggio CH, Sasaki GL, Gorin PAJ, et al. Fucomannogalactan and glucan from mushroom *Amanita muscaria*: Structure and inflammatory pain inhibition. *Carbohydrate Polymers*. 15 oct 2013;98(1):761-9.
212. Muscimol: GABA agonist therapy in schizophrenia. *AJP*. juin 1978;135(6):746-7.
213. Tamminga CA, Crayton JW, Chase TN. Improvement in Tardive Dyskinesia After Muscimol Therapy. *Archives of General Psychiatry*. 1 mai 1979;36(5):595-8.
214. Cassady SL, Thaker GK, Moran M, Birt A, Tamminga CA. GABA agonist-induced changes in motor, oculomotor, and attention measures correlate in schizophrenics with tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry*. 15 août 1992;32(4):302-11.
215. Thaker GK, Hare TA, Tamminga CA. GABA System: Clinical Research and Treatment of Tardive Dyskinesia. In: Bannet J, Belmaker RH, éditeurs. *Modern Trends in Pharmacopsychiatry*. S. Karger AG; 1983. p. 155-67.
216. Shoulson I, Goldblatt D, Charlton M, Joynt RJ. Huntington's disease: Treatment with muscimol, A GABA-mimetic drug. *Annals of Neurology*. 1978;4(3):279-84.
217. Penn RD, Kroin JS, Reinkensmeyer A, Corcos DM. Injection of GABA-agonist into globus pallidus in patient with Parkinson's disease. *The Lancet*. 31 janv 1998;351(9099):340-1.
218. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Convection Enhanced Delivery of Muscimol to Study the Pathophysiology Underlying the Clinical Features of Parkinson's Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2017 oct [cité 17 juin 2023]. Report No.: NCT00921128. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00921128>
219. Heiss JD, Argersinger DP, Theodore WH, Butman JA, Sato S, Khan OI. Convection-Enhanced Delivery of Muscimol in Patients with Drug-Resistant Epilepsy. *Neurosurgery*. juill 2019;85(1):E4-15.
220. Krogsgaard-Larsen P, Frolund B, Frydenvang K. GABA Uptake Inhibitors. Design, Molecular Pharmacology and Therapeutic Aspects. *Current Pharmaceutical Design*. 6(12):1193-209.
221. Krogsgaard-Larsen P, Brehm L, Schaumburg K. Muscimol, a psychoactive constituent of *Amanita muscaria*, as a medicinal chemical model structure. *Acta Chem Scand B*. 1981;35(5):311-24.
222. Krogsgaard-Larsen P, Johnston G a. R, Lodge D, Curtis DR. A new class of GABA agonist. *Nature*. juill 1977;268(5615):53-5.
223. Krogsgaard-Larsen P, Johnston G a. R. Inhibition of Gaba Uptake in Rat Brain Slices by Nipecotic Acid, Various Isoxazoles and Related Compounds. *Journal of Neurochemistry*. 1975;25(6):797-802.

224. Lykkeberg J, Krogsgaard-Larsen P, Garegg P, Norberg T, Pilotti AM, Anthonsen T. Structural Analogues of GABA. Synthesis of 5Aminomethyl3-isothiazolol (Thiomuscimol). ACTA CHEM SCAND. 1 janv 1976;30b:781-5.
225. Melikian A, Schlewer G, Chambon JP, Wermuth CG. Condensation of muscimol or thiomuscimol with aminopyridazines yields GABA-A antagonists. J Med Chem. oct 1992;35(22):4092-7.
226. Bunch L, Krogsgaard-Larsen P, Madsen U. Regioselective Lithiation and Functionalization of 3-(Benzyloxy)isothiazole: Application to the Synthesis of Thioibotenic Acid. J Org Chem. 1 avr 2002;67(7):2375-7.
227. Javitt DC. Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. Mol Psychiatry. nov 2004;9(11):984-97.
228. Cao X, Cui Z, Feng R, Tang YP, Qin Z, Mei B, et al. Maintenance of superior learning and memory function in NR2B transgenic mice during ageing. Eur J Neurosci. mars 2007;25(6):1815-22.
229. Chikkula KV, S R. Isoxazole – A potent pharmacophore. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 1 juill 2017;13-24.

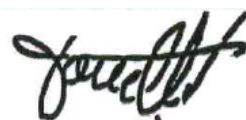
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) : TORRELLI Valentin

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21303427.....

N° Thèse : ...63.....

Nom et Prénom : TORRELLI Valentin

Sujet :

Amanita muscaria et *Amanita pantherina* : Usages traditionnels
historiques et actuels, mésusages et espoirs thérapeutiques

Tours, le : 02 09 23.....

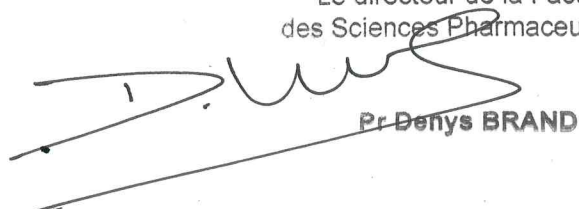
Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Amaud Lanoë



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques



Pr Denys BRAND

NOM, PRÉNOM de l'étudiant	TORRELLI Valentin	N° 63
TITRE DE LA THÈSE <i>Amanita muscaria</i> et <i>Amanita pantherina</i> : Usages traditionnels historiques et actuels, mésusages et espoirs thérapeutiques		
RÉSUMÉ DE LA THÈSE Les champignons sont depuis des centaines de milliers d'années consommés par l'Homme pour leurs vertus. L'amanite tue-mouches est un des plus vieil entheogène retrouvé, utilisé pour ses vertus psychotropes. Elle permettrait de voir le futur, faire des voyages astraux ou même obtenir la réponse à une difficulté de la vie active. Traditionnellement, elle aurait été vénérée. De nos jours, elle est crainte, vue comme toxique, parfois mortelle. Déliier la situation actuelle permettra de resituer correctement ce vif champignon : un champignon aux actifs prometteurs, qui possède de nombreuses propriétés médicinales. Ses deux molécules psychotropes principales sont le muscimol, un agoniste des récepteurs GABA-A, et l'acide iboténique, un agoniste des récepteurs glutamatergiques. Leur spectre large d'effet induit le syndrome panthérinien. De nouvelles connaissances sont donc une priorité, pour minorer les cas de mésusages grâce à l'information, et non la restriction, qui est impossible pour un champignon poussant dans toute la France et dans une grande partie du monde. L'amanite panthère y est également présentée, car très proche de l'amanite tue-mouches au niveau de sa composition.		
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Ethnomycologie, <i>Amanita muscaria</i> , <i>Amanita pantherina</i> , muscimol, acide iboténique		
JURY <u>PRÉSIDENT :</u> Madame Leslie BOUDESOCQUE-DELAYE , PU, faculté de pharmacie, Tours (37) <u>MEMBRES :</u> Monsieur Arnaud LANOUE , MC, faculté de pharmacie, Tours (37). Madame Caroline BIRER-WILLIAMS , MC, faculté de pharmacie, Tours (37). Monsieur Thomas MICAUX , PharmD, titulaire officinal, Tours (37).		
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE 6 Septembre 2023 – Faculté de Pharmacie de Tours (37 avenue Monge)		