

Rappel. Sont traités par ailleurs :

Partie 2 : érable ;

Partie 3 : acides aminés toxiques des *Fabaceae*.

### Plantes à acides aminés toxiques (1)

## Litchi de Chine, *Litchi chinensis* Sonn., *Sapindaceae*

Le litchi de Chine est un arbre qui produit des fruits dont on consomme l'arille juteux entourant la graine. Largement cultivé en Chine (1,5 millions de tonnes en 2011), il l'est aussi en Inde (620 000 t), à Madagascar (100 000 t), en Thaïlande, au Vietnam ainsi que dans les DOM : Guyane, La Réunion. Sa chair moelleuse à la saveur délicate, riche en acide ascorbique (ca 70 mg/100 g), en fait un fruit souvent recherché.

Bien que parfaitement comestibles, les litchis pourraient être responsables de la survenue brutale de l'encéphalopathie toxique parfois observée, en Inde, au Bangladesh et au Vietnam, chez certains très jeunes enfants n'ayant pas eu par ailleurs un apport alimentaire adéquat. Les principes toxiques mis en cause dans plusieurs publications parues depuis 2014 sont des acides aminés non constitutifs des protéines, l'hypoglycine A (= [méthylèncyclopropyl]-alanine = MCPA) et la (méthylèncyclopropyl)-glycine ou MCPG.

On rappelle que l'hypoglycine A est le principe toxique responsable des hypoglycémies sévères induites, dans certaines conditions, par les fruits non mûrs du *Blighia sapida* K.D. Koenig (*Sapindaceae*)<sup>a</sup>, [1]. L'inhibition de la  $\beta$ -oxydation des acides gras par le métabolite de l'hypoglycine (méthylèncyclopropyl-acétyl-CoA = MCPA-CoA) aboutit au blocage de la néoglucogénèse, à l'épuisement des réserves en glycogène et à l'hypoglycémie.

### Des syndromes d'encéphalite aiguë dans des régions de production du litchi

Au Vietnam, une analyse rétrospective écologique (2004-2009) conduite par une équipe de l'Institut Pasteur et des chercheurs vietnamiens a montré qu'il existe une association spatiale et

---

<sup>a</sup> Une revue générale très documentée [Sinmisola *et al.*] venant de paraître (05/2019), la bibliographie sur cette *Sapindaceae* et la *Jamaican vomiting sickness* (JVS) ne sera pas actualisée ici. Qui plus est, depuis les intoxications massives enregistrées en 2000-2001 en Haïti et les campagnes d'information du public dans les zones concernées, très peu de cas ont été publiés : (1) - Gaillard Y, Carlier J, Berscht M, Mazoyer C, Bévalot F, Guitton J, Fanton L. Fatal intoxication due to ackee (*Blighia sapida*) in Suriname and French Guyana. GC-MS detection and quantification of hypoglycin-A. *Forensic Sci Int.* 2011;206(1-3):e103-7 [PubMed](#) ; (2)- Katibi OS, Olaosebikan R, Abdulkadir MB, Ogunkunle TO, Ibraheem RM, Murtala R. Ackee fruit poisoning in eight siblings: implications for public health awareness. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93(5):1122-1123.

temporelle entre la culture de litchis et la survenue d'épidémies d'encéphalite. Cette encéphalite (« *Ac Mong encephalitis* »), localisée à la seule province de Bac Giang, limitée à la période mai-juillet, touche annuellement de 50 à 100 enfants. Étudiée chez 88 enfants de 5 ans d'âge moyen, elle se manifeste par de la fièvre (89%), des céphalées et des vomissements, des convulsions (82 %), une altération du statut mental et des symptômes méningés, voire un coma (10 %). Vingt-cinq pour cent des enfants sont décédés. Les auteurs penchent pour une étiologie virale, mais aucun agent causal n'a pu être identifié et la nature de l'association entre l'encéphalite et les litchis demeure inexplicite [2].

En Inde, c'est dans certains districts de l'État du Bihar, en particulier dans celui de Muzaffarpur, que des épidémies saisonnières du même type, centrées sur la période de récolte des litchis, ciblant les enfants de moins de 10 ans et caractérisées par de la fièvre, des convulsions et une perte de conscience, ont été observées en 2011<sup>b</sup> (125 cas dans deux hôpitaux, 43 morts). La responsabilité du virus de l'encéphalite japonaise (transmis par des moustiques) a pu être écartée [3] et d'autres possibilités ont été évoquées : coup de chaleur, rôle des chauves-souris réservoirs de virus [4, 5]. Un autre épisode de même nature, survenu dans le district de Malda (Bengale Occidental) a été publié en 2015, suggérant là encore une origine virale sans qu'aucun virus n'ait pu être mis en évidence (72 cas, 34 décès)<sup>c</sup> [6]. Au Bangladesh, une série d'interrogatoires réalisés par des médecins, des épidémiologistes et des sociologues a conduit à envisager — sans données expérimentales à l'appui<sup>d</sup> — la responsabilité de pesticides dans 14 cas de convulsions d'enfants (13 décès) signalés à l'hôpital de Dinajpur [7]. Une autre série (ou la même ?)<sup>e</sup> de 14 cas a fait l'objet d'une communication en 2013 [8] et d'une publication en 2017 [9]. Pour leurs auteurs le syndrome encéphalitique n'est pas lié à la consommation de litchis, mais à l'exposition aux vergers de litchis où sont couramment utilisés des produits agrochimiques ; ces auteurs précisent toutefois « *lack of acute specimens was a major limitation* » ... (aucune analyse de la nourriture et de l'environnement, pas de prélèvement biologique chez les intoxiqués, pas d'évaluation rigoureuse de l'usage des pesticides<sup>f</sup>).

<sup>b</sup> De fait cette « maladie mystérieuse » avait attiré l'attention dès les années 1990. En 2003, deux foyers épidémiques avaient fait l'objet d'investigations qui avaient conduit leur auteur à souligner des convergences entre la symptomatologie observée et le [syndrome de Reye](#) et à postuler qu'il s'agissait d'une encéphalopathie non infectieuse plutôt que d'une encéphalite ; la fréquence d'une hypoglycémie avait été remarquée : John TJ. Outbreaks of killer brain disease in children: mystery or missed diagnosis? [Indian Pediatr.](#) 2003;40:863-869.

<sup>c</sup> La comparaison effectuée par les auteurs entre un très petit nombre d'enfants malades, non-malades exposés aux litchis et non-malades non exposés les conduit à formuler l'hypothèse que l'« *hypoglycaemia induced by litchi fruit may have aggravated the encephalitis rather than actually causing it* » (à cette date ils connaissaient (et citent) l'hypothèse de John et Mas formulée la même année).

<sup>d</sup> « *The clinical manifestations and course of illness of cases suggest that this outbreak was due to poisoning, likely from pesticides used in nearby lychee orchards.* »

<sup>e</sup> Dans les deux cas, le nombre de patients est le même (14) ainsi que le nombre de décès (13) survenus dans le même délai (20 h). L'âge moyen est de 4,6 ans dans un cas, de 4,7 dans l'autre. Les admissions — dans le même hôpital — ont eu lieu entre le 31 mai et le 23 juin pour l'une, entre le 31 mai et le 30 juin pour l'autre. Le tableau des symptômes observés est quasiment le même, le nombre des sujets qui les présentent pouvant varier d'une ou deux unités. Le temps écoulé avant la perte de conscience est de 2,5 h dans les deux cas. Les investigations ont eu lieu soit entre le 17 juin et le 14 juillet soit entre le 17 juin et le 20 septembre, etc.

<sup>f</sup> Une recherche de 38 pesticides dans des fruits récoltés « *dans le district de Muzaffarpur* » montre, selon une étude parue en 2019, que seule l'enveloppe des fruits en contenait des traces (malathion et DDT), la pulpe en étant exempte. Mais de quels fruits s'agit-il ? Il conviendrait de réaliser ce type d'analyse sur des fruits ayant exactement la même provenance que ceux qu'ont mangés les victimes d'encéphalopathie... Cf. Asthana S, Dixit S, Srivastava A, Kumar A, Singh SP, Tripathi A, Das M. Methylenecyclopropyl glycine, not pesticide exposure as the primary etiological factor underlying hypoglycemic encephalopathy in Muzaffarpur, India. [Toxicol Lett.](#) 2019;301:34-41. [PubMed](#).

### Une hypothèse étiologique

En 2014, John et Das ont remarqué une étroite parenté entre les symptômes observés chez les enfants touchés par ces épidémies et ceux qui caractérisent une intoxication d'origine bien établie : la **maladie émétisante jamaïcaine** (= *Jamaican vomiting sickness* [JVS] = intoxication aiguë par le fruit d'aki [ou akée, plus souvent *ackee*]). Cette intoxication est la conséquence de l'ingestion des **arilles** immatures d'une autre *Sapindaceae*, *Blighia sapida*, qui contiennent un acide aminé toxique, l'hypoglycine A ou (méthylèncyclopropyl)-alanine (MCPA). On sait aussi — depuis 1962 [10] — que les *graines* de litchi renferment de la (méthylèncyclopropyl)-glycine (MCPG), homologue inférieur de l'hypoglycine A. Comme cette dernière, la MCPG est hypoglycémiant chez le Rat (diminution de 50 % pour 43 mg/kg, *per os*) [11].

C'est sur ces bases, et bien que la MCPG n'ait pas encore été caractérisée *dans l'arille* à cette date, que l'hypothèse de la responsabilité de cet acide aminé dans la survenue des encéphalopathies a été formulée par John et Das [12] :

- de même que l'hypoglycine A est transformée au niveau des mitochondries en MCP-acétyl CoA, (*via* le MCP-pyruvate), la MCPG est transformée en MCP-formyl CoA (*via* le MCP-glioxalate) [13];
- de la même façon que l'inactivation de la  **$\beta$ -oxydation des acides gras** par le MCP-acétyl CoA explique la toxicité de l'hypoglycine A des *ackees*, celle des litchis pourrait découler de l'interaction (connue) du MCP-formyl CoA avec les enzymes impliquées dans cette  $\beta$ -oxydation (mais à un niveau différent [13, 14, 15]). *L'hypothèse* et ses auteurs ont fait l'objet de vives critiques [16].

La même année, Shah et John ont constaté que de nombreux malades présentaient effectivement une hypoglycémie : sur 26 enfants de Muzaffarpur ayant brusquement souffert de convulsions et de pertes de conscience matinales — et exempts de signes d'inflammation du SNC (analyse du LCR) —, 20 avaient une glycémie < 0,4 g/L (2,22 mmol/L) (dont 7 < 1,66 mmol/L) ; l'administration de glucose a apparemment limité la mortalité (26 %). Pour les auteurs le syndrome observé est une « encéphalopathie hypoglycémique » [17].

### Présence d'acides aminés toxique dans les litchis

En 2015, les mêmes auteurs ont établi la présence de MCPG dans les arilles des litchis. Sa teneur a été déterminée par LC-MS/MS après extraction éthanolique dans des graines (1,8 µg/g, [poids sec]), et dans des arilles non mûres (0,566 µg/g, [poids frais]) et à maturité complète (0,187 µg/g, [poids frais]) [18].

Ultérieurement, dans le cadre de l'étude épidémiologique de Shrivastava *et al.* (*vide infra*), un dosage par ESI-LC-MS/MS après extraction (EtOH à 80 %), introduction de standards internes radiomarqués et dansylation a révélé la présence simultanée de MCPG et d'hypoglycine A dans les arilles. Déterminées sur chaque fruit (24 fruits issus de 4 groupes d'origine commerciale différente)<sup>§</sup>, les teneurs varient de < 1 µg/g à 9,73 µg/g en MCPG et de < 1 µg/g à 21,2 µg/g (fruits déshydratés) [19]. Les graines, analysées de la même façon, renferment de 192 à 3 420 µg/g de MCPG et de 8,68 à 267 µg/g (26 graines de 5 provenances différentes) [20].

<sup>§</sup> On ne dispose en fait d'aucune donnée sur le lien susceptible d'exister entre l'origine géographique, le cultivar, les conditions édaphiques ou autres facteurs et la teneur en acides aminés hypoglycémiant... De telles données semblent indispensables dans l'optique d'actions préventives (mais n'excluent pas d'autres directions de recherche).

### Des éléments en faveur de l'hypothèse toxique

C'est en 2017 qu'ont été publiés les résultats des investigations réalisées, par une équipe du NCDC/CDC de New Delhi associée à une équipe du CDC d'Atlanta (USA), sur l'épidémie d'encéphalopathies survenue en juin-juillet 2014 dans le district de Muzaffarpur.

L'étude, dont une partie des résultats cliniques, biochimiques et virologiques avait été publiée dès 2015 [21], a inclus 390 jeunes patients — 72 % étaient âgés de 1 à 5 ans, 25 % avaient entre 6 et 10 ans — hospitalisés pour convulsions ou altérations sensorielles entre le 26 mai et le 17 juillet 2014 dans deux hôpitaux de Muzaffarpur et issus de tout le district (cas toujours isolés, absence de *clusters*). Cent-vingt-deux enfants sont décédés.

- Les troubles sont le plus souvent apparus en fin de nuit : convulsions, état mental altéré et perte de conscience ont été observés dans respectivement 95, 94 et 87 % des cas ; 61 % étaient afebriles. Le taux de mortalité a été de 32 % (122/386).
- La glycémie, mesurée chez 327 patients, était en moyenne de 2,66 mmol/L (0,48 g/L). Elle était < 3,89 mmol/L (0,7 g/L) dans 62 % des cas, < 2,78 mmol/L (0,5 g/L) dans 52 % et < 1,67 mmol/L (0,3 g/L) dans 31 %.
- La comparaison cas-témoins sur 104 paires<sup>h</sup> a montré une *association forte* entre consommation de litchis et apparition des symptômes. Les patients atteints ont plus fréquemment mangé des fruits immatures, abîmés ou tombés au sol que les témoins. *L'absence de repas le soir précédent est clairement associée à la maladie.*
- À l'exception de deux prélèvements renfermant des adénovirus, aucun virus n'a été détecté dans les échantillons étudiés (LCR, sérums). L'analyse de 80 prélèvements n'a révélé aucune exposition excessive aux pesticides ou aux métaux. Quatorze échantillons de litchis analysés étaient exempts de pesticides.
- Hypoglycine A et MCPG étaient présents dans les arilles des 36 échantillons de litchis étudiés à des teneurs respectivement comprises entre 12,4 et 152 µg/g et 44,9 et 220 µg/g, les teneurs étant systématiquement plus élevées dans les fruits immatures<sup>i</sup>. Dans les graines (32 graines analysées) les teneurs ne différaient pas de celles observées dans d'autres échantillons : MCPG de 8,72 à 905 µg/g, hypoglycine A de 2,57 à 157 µg/g (*cf. Sanford et al. 2018*).
- L'analyse de 73 prélèvements urinaires a permis d'y identifier, dans 66 % des échantillons, les métabolites<sup>j</sup> de l'hypoglycine A (MCPGA-Gly, 64 %), de la MCPG (MCPF-Gly, 45 %) ou des deux (44 %) ; 34 % des échantillons étaient en-dessous de la limite de détection [22].

<sup>h</sup> La pertinence du choix des témoins a fait l'objet d'un questionnement (Spencer PS et Palmer VS. *Lancet Glob Health*. 2017;5(4):e383-e384 ; Das M et John TJ. *ibid.* 2017;5(9):e859-e860) auquel ont répondu les auteurs. *ibid.*, 5(9):e861-e862. Ce problème du choix des témoins et d'autres limitations ont également été relevées dans une évaluation critique détaillée de l'étude (Mathew JL. Exploration of association between litchi consumption and seasonal acute encephalopathy syndrome: Evidence-based medicine viewpoint. *Indian Pediatr.* 2017;54[4]:319-323). On peut voir aussi d'autres éléments, pour certains plus polémiques : John TJ. *ibid.*, 323-5.

<sup>i</sup> Déterminées sur 6 lots d'homogénats de 6 fruits chacun par LC-MS/MS, voir *Isenberg et al. 2016*.

<sup>j</sup> On sait que le MCPA-CoA issu de la transformation de l'hypoglycine A est conjugué au niveau hépatique avec de la glycine, le MCPA-Gly résultant étant éliminé par voie urinaire. S'il en est de même pour la MCPG, le MCPF-CoA doit être éliminé sous forme de MCPF-Gly (méthylèncyclopropylacétyl-glycine). C'est ce que démontre l'analyse de ces urines. Le dosage (LC-MS/MS) après dilution isotopique et dansylation donne des valeurs moyennes de 0,464 µg/g (MCPF-gly, 33 échantillons) et 0,569 µg/g (MCPA-Gly, 47 échantillons).

- Le profil des acides organiques urinaires rappelle ce qui est observé avec les *ackees*. Ceci, comme l'anormalité du profil des acides gras conjugués à la carnitine dans 90 % des cas analysés, témoigne du blocage du métabolisme des acides gras.

Les auteurs de l'étude ont conclu à un lien de causalité *plausible, mais pas nécessairement suffisant*, entre la consommation de litchis et l'encéphalopathie hypoglycémique [23].

Faisant suite à cette publication, Zhang et Fontaine ont procédé à une recension des publications en rapport avec cette intoxication parues, en langue chinoise, entre 1960 et 2017 : 247 cas de maladie du SNC liée aux litchis ont été publiés en Chine durant cette période (77 % étaient des enfants ; mortalité : 11 %). La quasi-absence de cas répertoriés en Chine depuis 2001 découlerait, selon ces auteurs, de campagnes d'information du public [24].

En 2018, l'équipe de l'Institut Pasteur et leurs collègues vietnamiens ont publié de nouveaux résultats obtenus dans la province de Bac Giang entre 2008 et 2011. La comparaison (entre autres) de malades positifs aux entérovirus et de patients exempts d'entérovirus mais positifs aux toxines des litchis<sup>k</sup> a conduit les auteurs à suggérer que le syndrome de type encéphalitique à progression rapide qu'ils avaient observé durant la période de récolte des litchis est de nature toxique et non virale : pour eux, comme pour d'autres avant eux, une mesure de la glycémie et une perfusion glucosée devraient être les éléments clés de la prise en charge [25].

C'est aussi en 2018 qu'a paru un texte général qui compare cette encéphalite hypoglycémique avec la *Jamaican motion sickness* et avec une maladie rare, le **déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne** (MCAD = *medium-chain acyl coenzyme A dehydrogenase*), rappelle les mécanismes d'action et envisage des mesures qui pourraient être utiles pour prévenir et/ou éradiquer l'affection [26].

---

Les données acquises ces dernières années constituent d'indéniables progrès dans la connaissance de cette « *mystery disease* ». Toutefois, de nombreuses questions subsistent (caractère sporadique des cas, état de santé initial des enfants, teneurs et variations, doses toxiques, prédisposition génétique, association de facteurs, etc.). Si l'origine virale semble définitivement écartée, la contribution de facteurs toxiques externes ne saurait être totalement exclue en l'absence, à ce jour, d'une étude *expérimentale* rigoureuse.

Ces données, pour partielles qu'elles demeurent, ne remettent pas en cause l'innocuité de la dégustation de litchis dans les conditions habituelles de consommation.

## Références

---

Remerciements à E. Jaspard (Université d'Angers) qui a autorisé le renvoi sur le site qu'il développe : <http://biochimej.univ-angers.fr/>

<sup>1</sup> Sinmisola A, Oluwasesan BM, Chukwuemeka AP. *Blighia sapida* K.D. Koenig: A review on its phytochemistry, pharmacological and nutritional properties. J Ethnopharmacol. 2019;235:446-459. [PubMed](#).

---

<sup>k</sup> Les métabolites de l'hypoglycine et leurs conjugués ont été dosés (UPLC-MS/MS) et l'inhibition de la  $\beta$ -oxydation mise en évidence (mesure, entre autres, de l'excrétion des acides gras conjugués à la **carnitine**). Sur le dosage de ce type de composés, voir : Sander J, Terhardt M, Sander S, Janzen N. Quantification of methylenecyclopropyl compounds and acyl conjugates by UPLC-MS/MS in the study of the biochemical effects of the ingestion of canned ackee (*Blighia sapida*) and lychee (*Litchi chinensis*). J Agric Food Chem. 2017;65(12):2603-2608. [PubMed](#).

- <sup>2</sup> Paireau J, Tuan NH, Lefrançois R, Buckwalter MR, Nghia ND, Hien NT. *et al.* Litchi-associated acute encephalitis in children, Northern Vietnam, 2004-2009. [Emerg Infect Dis.](#) 2012;18(11):1817-1824.
- <sup>3</sup> Samuel PP, Muniaraj M, Thenmozhi V, Tyagi BK. Entomo-virological study of a suspected Japanese encephalitis outbreak in Muzaffarpur district, Bihar, India. [Indian J Med Res.](#) 2013;137(5):991-992.
- <sup>4</sup> Dinesh DS, Pandey K, Das VN, Topno RK, Kesari S, Kumar V. *et al.* Possible factors causing acute encephalitis syndrome outbreak in Bihar, India. [Int J Curr Microbiol App Sci.](#) 2013;2:531-538.
- <sup>5</sup> Sahni GS. The recurring epidemic of heat stroke in children in Muzaffarpur, Bihar, India. [Ann Trop Med Public Health.](#) 2013;6:89-95.
- <sup>6</sup> Bandyopadhyay B, Chakraborty D, Ghosh S, Mishra R, Rahman M, Bhattacharya N. *et al.* Epidemiological investigation of an outbreak of acute encephalitis syndrome (AES) in Malda District of West Bengal, India. [Clin Microbiol.](#) 2015; 4:181 (en ligne, 6 pages).
- <sup>7</sup> ICDDR, B. Outbreak of illness and deaths among children living near lychee orchards in northern Bangladesh. [ICDDR Health Sci Bull.](#) 2012; 10(4) :15-22.
- <sup>8</sup> Islam MS, Sharif AR, Sazzad HM, Dawlat Khan AK, Murshid Hasan SM, Akter S *et al.* Outbreak of sudden deaths among children near lychee orchards in northern Bangladesh. Annual Meeting of American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2013. [Am J Trop Med Hyg.](#) 2013;89(5):suppl. 1, Abstract n° 940.
- <sup>9</sup> Islam MS, Sharif AR, Sazzad HM, Khan AKMD, Hasan M, Akter S, *et al.* Outbreak of sudden death with acute encephalitis syndrome among children associated with exposure to lychee orchards in northern Bangladesh, 2012. [Am J Trop Med Hyg.](#) 2017;97(3):949-957.
- <sup>10</sup> Gray DO, Fowden L. alpha-(Methylenecyclopropyl)glycine from litchi seeds. [Biochem J.](#) 1962;82:385-389.
- <sup>11</sup> Melde K, Buettner H, Boschert W, Wolf HP, Ghisla S. Mechanism of hypoglycaemic action of methylenecyclopropylglycine. [Biochem J.](#) 1989;259(3):921-924.
- <sup>12</sup> John TJ, Das M. Acute encephalitis syndrome in children in Muzaffarpur: hypothesis of toxic origin. [Curr Sci.](#) 2014;106(9):1184-1185
- <sup>13</sup> Melde K, Jackson S, Bartlett K, Sherratt HS, Ghisla S. Metabolic consequences of methylenecyclopropylglycine poisoning in rats. [Biochem J.](#) 1991;274(Pt 2):395-400.
- <sup>14</sup> Qiu Y, Perry RJ, Camporez JG, Zhang XM, Kahn M, Cline GW, Shulman GI, Vatner DF. *In vivo* studies on the mechanism of methylene cyclopropyl acetic acid and methylene cyclopropyl glycine-induced hypoglycemia. [Biochem J.](#) 2018;475(6):1063-1074.
- <sup>15</sup> Li D, Agnihotri G, Dakoji S, Oh E, Lantz M, Liu H. The toxicity of methylenecyclopropylglycine: Studies of the inhibitory effects of (methylenecyclopropyl)formyl-CoA on enzymes involved in fatty acid metabolism and the molecular basis of its inactivation of Enoyl-CoA hydratases. [J Am Chem Soc.](#) 1999;121:9034-9042. [ACS Publications.](#)
- <sup>16</sup> Vashishtha VM. Outbreaks of hypoglycemic encephalopathy in Muzaffarpur, India: Are these caused by toxins in litchi fruit? - The counterpoint. [Indian Pediatr.](#) 2016;53(5):399-402.
- <sup>17</sup> Shah A, John TJ. Recurrent outbreaks of hypoglycaemic encephalopathy in Muzaffarpur, Bihar. [Curr Sci.](#) 2014;107(4): 570-571.
- <sup>18</sup> Das M, Athana S, Singh,SP, Dixit S, Tripathi A, John TJ. Litchi fruit contains methylene cyclopropyl-glycine. [Curr Sci India.](#) 2015;109(12):2195-2197.
- <sup>19</sup> Isenberg SL, Carter MD, Hayes SR, Graham LA, Johnson D, Mathews TP. *et al.* Quantification of toxins in soapberry (Sapindaceae) arils: Hypoglycin A and methylenecyclopropylglycine. [J Agric Food Chem.](#) 2016;64(27):5607-5613.
- <sup>20</sup> Sanford AA, Isenberg SL, Carter MD, Mojica MA, Mathews TP, Harden LA, Takeoka GR, Thomas JD, Pirkle JL, Johnson RC. Quantitative HPLC-MS/MS analysis of toxins in soapberry seeds: Methylenecyclopropylglycine and hypoglycin A. [Food Chem.](#) 2018;264:449-454. [PubMed.](#)
- <sup>21</sup> Shrivastava A, Srikantiah P, Kumar A, Bhushan G, Goel K, Kumar S. *et al.* (CDC). Outbreaks of unexplained neurologic illness - Muzaffarpur, India, 2013-2014. [MMWR Morb Mortal Wkly Rep.](#) 2015;64(3):49-53.
- <sup>22</sup> Isenberg SL, Carter MD, Graham LA, Mathews TP, Johnson D, Thomas JD, Pirkle JL, Johnson RC. Quantification of metabolites for assessing human exposure to soapberry toxins hypoglycin A and methylenecyclopropylglycine. [Chem Res Toxicol.](#) 2015;28(9):1753-1759.
- <sup>23</sup> Shrivastava A, Kumar A, Thomas JD, Laserson KF, Bhushan G, Carter MD. *et al.* Association of acute toxic encephalopathy with litchi consumption in an outbreak in Muzaffarpur, India, 2014: a case-control study. [Lancet Glob Health.](#) 2017;5(4):e458-e466.
- <sup>24</sup> Zhang LJ, Fontaine RE. Lychee-associated encephalopathy in China and its reduction since 2000. [Lancet Glob Health.](#) 2017;5(9):e865.
- <sup>25</sup> Phan NT, Gouilh MA, Paireau J, Phuong L, Cheval J, Ngu ND. *et al.* Hypoglycemic toxins and enteroviruses as causes of outbreaks of acute encephalitis-like syndrome in children, Bac Giang Province, Northern Vietnam. [Emerg Infect Dis.](#) 2018;24(8):1435-1443.
- <sup>26</sup> Kumar S, Kumari R, Pandey R. Lychee-associated hypoglycaemic encephalopathy: A new disease of children described in India. [Proc Natl Acad Sci. India, Sect. B Biol Sci.](#) 2018 ; en ligne, 25 octobre (7 pages). [Springer](#)