

L'intoxication phalloïdienne

Véronique Dizin

▶ **To cite this version:**

Véronique Dizin. L'intoxication phalloïdienne. Sciences pharmaceutiques. 1995. dumas-02121719

HAL Id: dumas-02121719
https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02121719

Submitted on 7 May 2019

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

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

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

2e exemplaire

115 016113 8

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I

UFR DE PHARMACIE

ANNÉE 1995

7013

TITRE DE LA THÈSE

L'intoxication phalloïdienne

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Véronique DIZIN

Thèse soutenue publiquement le 7 Avril 1995

devant :

F. SEIGLE-MURANDI, Professeur Université Joseph Fourier, Président du jury
J.-L. BENOIT-GUYOD, Professeur Université Joseph Fourier
P. SAVIUC, Docteur en Médecine, Centre Anti-Poison, Hôpital Michallon, Grenoble

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE-PHARMACIE

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER - GRENOBLE I

UFR DE PHARMACIE

ANNÉE 1995

TITRE DE LA THÈSE

L'intoxication phalloïdienne

présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Véronique DIZIN

Thèse soutenue publiquement le 7 Avril 1995

devant :

F. SEIGLE-MURANDI, Professeur Université Joseph Fourier, Président du jury
J.-L. BENOIT-GUYOD, Professeur Université Joseph Fourier
P. SAVIUC, Docteur en Médecine, Centre Anti-Poison, Hôpital Michallon, Grenoble

Remerciements

Je tiens à remercier **Madame SEIGLE-MURANDI**, Professeur de Mycologie à la Faculté de Pharmacie, pour sa disponibilité, ses conseils tout au long de l'élaboration de ce travail, et pour l'honneur qu'elle me fait de présider le jury d'examen.

J'adresse mes remerciements à **Monsieur BENOIT-GUYOD**, Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie pour avoir accepté de faire partie du jury.

Je remercie également **Monsieur SAVIUC**, Médecin au Centre Anti-poison de Grenoble, pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et pour sa participation au jury.

J'associe à mes remerciements la secrétaire du Laboratoire de Botanique, Cryptogamie, Biologie Cellulaire et Génétique ainsi que la documentaliste du Centre Anti-poison de Grenoble pour leur aide précieuse.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Introduction 1

Chapitre I
Les champignons responsables de l'intoxication phalloïdienne 2

I.1. Généralités 3

I.2. Description des champignons responsables 3
I.2.1. Les amanites 3
I.2.1.1. *Amanita phalloides* 4
I.2.1.2. *Amanita verna* 4
I.2.1.3. *Amanita virosa* 5
I.2.1.4. Les confusions 5
I.2.2. Les lépiotes 6
I.2.2.1. *Lepiota helveola* 6
I.2.2.2. *Lepiota brunneo-incarnata* 7
I.2.2.3. *Lepiota subincarnata* 7
I.2.2.4. *Lepiota brunneo-lilacea* 8
I.2.2.5. Les confusions 8
I.2.3. Les galères 8
I.2.3.1. *Galerina marginata* 8
I.2.3.2. Les confusions 9

I.3. Circonstances des intoxications 9

I.4. Conseils et mise en garde 9

Chapitre II
Les toxines responsables 11

II.1. Description des toxines 12
II.1.1. Les amatoxines 12
II.1.2. Les phallotoxines 13
II.1.3. La phallolysine 14
II.1.4. L'antamanide 15

II.1.5. Les virotoxines 15

II.2. Concentration et localisation des toxines 16
II.2.1. Concentration en toxines selon les espèces 16
II.2.2. Variation dans une même espèce 17
II.2.3. Composition d'une amanite phalloïde 17

II.3. Mécanismes d'action toxique 19
II.3.1. Les amatoxines 19
II.3.1.1. Mode d'action 19
II.3.1.2. Cinétique 20
II.3.1.3. Relation structure toxicité 20
II.3.2. La phalloïdine 22
II.3.2.1. Mode d'action toxique 22
II.3.2.2. Mode d'interaction phalloïdine-actine 23
II.3.2.3. Etude du site de fixation de la phalloïdine sur l'actine 24
II.3.3. La phallolysine 24
II.3.4. L'antamanide 25

II.4. Isolement et dosage des principes toxiques 26
II.4.1. Objectifs 26
II.4.2. Test du papier journal 26
II.4.3. RIA (radio-immunoassay) 27
II.4.3.1. Principe des méthodes RIA 27
II.4.3.2. Méthode du tritium 28
II.4.3.3. Méthode à l'iode radioactif 28
II.4.3.4. Conclusion des méthodes RIA 29
II.4.4. Les méthodes chromatographiques 29
II.4.4.1. La CCM 29
II.4.4.2. La CLHP 29

Chapitre III
Le syndrome phalloïdien 31

III.1. Introduction 32

III.2. Symptomatologie
III.2.1. Phase de latence 32

III.2.2. Phase d'agression 32
III.2.2.1. Aspect clinique 33
- les vomissements 33
- les diarrhées 33
- les douleurs abdominales 33
- la déshydratation 33
III.2.2.2. Aspect biologique 34
- hémoconcentration 34
- ionogramme 34
- numération formule sanguine 34
III.2.3. Phase parenchymateuse 35
III.2.3.1. L'hépatite toxique 35
III.2.3.1.1. Le syndrome de cytolyse 35
III.2.3.1.2. Le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire 35
III.2.3.1.3. Le syndrome de rétention biliaire 36
III.2.3.1.4. Manifestations cliniques 36
III.2.3.2. L'atteinte rénale 37
III.2.4. Les dérèglements endocriniens 37

III.3. Evolution et pronostic 38
III.3.1. Formes bénignes 38
III.3.2. Formes sévères 39
III.3.3. Formes graves 39
III.3.4. Facteurs influençant le pronostic 39
III.3.4.1. L'enfant 39
III.3.4.2. La femme enceinte 39
III.3.4.3. Influence de l'éthanol 40
III.3.4.4. Les pathologies associées 40
III.3.4.5. Autres 40

Chapitre IV
Le traitement des intoxications phalloïdiennes 41

IV.1. Généralités 42

IV.2. Quelques étapes importantes 42
IV.2.1. L'organothérapie de Limousin 42
IV.2.2. La rechloruration 43
IV.2.3. L'oxygénation hyperbare 43

IV.2.4. Les apports glucosés 43
IV.2.5. Le traitement du Docteur Bastien 43
IV.2.6. Essais d'immunothérapie 45

IV.3. Les différents aspects du traitement 47
IV.3.1. La réanimation symptomatique 47
IV.3.2. Evacuation et épuration 48
IV.3.2.1. Lavage gastrique et intestinal 48
IV.3.2.2. Le respect des diarrhées 49
IV.3.2.3. Interruption du cycle entérohépatique 49
IV.3.2.4. Stimulation de l'élimination rénale 49
IV.3.2.5. Les épurations extra-rénales 50
IV.3.3. La chimiothérapie 50
IV.3.3.1. Les glucocorticoïdes et le cytochrome C 50
IV.3.3.2. L'acide thioctique 51
IV.3.3.3. La pénicilline G 51
IV.3.3.4. La ceftazidine 52
IV.3.3.5. La D-penicillamine 53
IV.3.3.6. La silymarine 53
IV.3.3.7. La N acétyl cystéine 54
IV.3.4. Traitement de l'atteinte hépatique 55
IV.3.4.1. Compensation du déficit en facteurs hépatiques de la coagulation 55
IV.3.4.2. Prévention de l'hypoglycémie 55
IV.3.4.3. Correction et prévention de l'hyperammoniémie 55
IV.3.4.4. Les hémorragies éventuelles 56
IV.3.4.5. Traitement de l'encéphalopathie hépatique 56
IV.3.4.6. La transplantation hépatique 56

IV.4. Le protocole du CHU de Nancy 58
IV.4.1. Traitement de la phase initiale d'agression 58
IV.4.2. Traitement à visée physiopathologique 59
IV.4.3. Traitement de l'hépatite déclarée 59

Conclusion 61

Bibliographie 62

Résumé 68

NOMENCLATURE DES CHAMPIGNONS CITÉS

Amanita phalloides	(Fr.) Link
Amanita verna	(Bull. : Fr.) Lamk.
Amanita virosa	Lamk.
Galerina marginata	(Batsch) Kühn.
Kuenheromyces mutabilis	(Scop. : Fr.) Sing.
Lepiota brunneo-incarnata	Chod & Mart.
Lepiota brunneo-lilacea	Bon & Boiff.
Lepiota helveola	Bres.
Lepiota subincarnata	Lange
Marasmius oreades	(Bolt. ; Fr.) Fr.
Pleurotus eryngii	(D.C. : Fr.) Quél.

Introduction

Chaque année, les centres anti-poison recensent des cas d'intoxications par les champignons. Dans les pays à haut niveau de vie, elles sont la cause la plus fréquente des intoxications alimentaires aigües. Les mycologues ont recensé sur l'ensemble du territoire français plus de 100 000 espèces de champignons supérieurs dont plus de 250 sont reconnues comme toxiques. Il est vrai que le climat tempéré caractérisé par une végétation abondante variée avec de nombreuses étendues sylvestres est une condition très favorable sinon idéale pour la croissance de ces végétaux. Ce sont les variations de climat de la période estivale qui conditionnent la production quantitative des espèces sauvages et par là même, le nombre annuel des intoxications. Les champignons responsables des intoxications sont le fruit de cueillettes le plus souvent par les victimes elles-mêmes ou par les membres de leur entourage.

L'Amanite phalloïde est une espèce particulièrement redoutable car c'est l'un des champignons toxiques le plus dangereux et l'un des plus communs, causant à lui seul plus de 95 % des empoisonnements mortels en France. Son ingestion provoque un certain nombre de symptômes regroupés sous le terme de syndrome phalloïdien. Les principes toxiques vont détruire le foie et les reins et atteindre le système nerveux. La mort survient dans bien des cas dans des souffrances particulièrement pénibles.

Malgré les informations exposées dans les vitrines des pharmacies, les articles de journaux, les conseils que peuvent apporter les pharmaciens ou les spécialistes mycologues au cours d'expositions ou d'excursions, chaque année se produisent des confusions dont l'issue est fatale.

CHAPITRE I

Les champignons responsables de l'intoxication phalloïdienne

I.1. Généralités

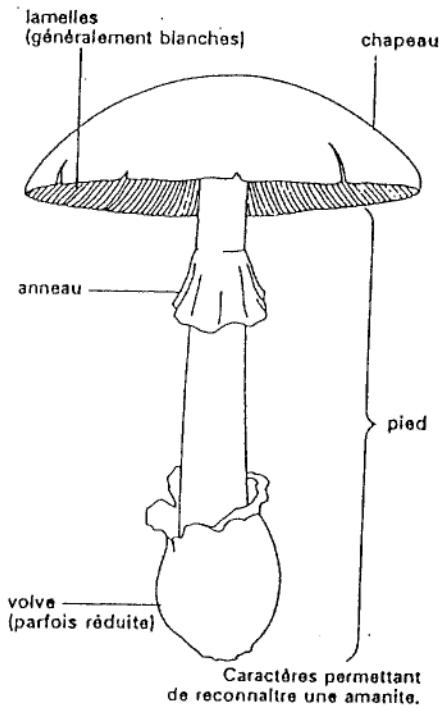
Les amanites ont pendant longtemps été considérées comme les seules responsables de ce syndrome. Plus récemment, grâce à la mise en évidence des mêmes toxines, certaines lépiotes et galères ont été reconnues comme ayant la même toxicité que les amanites. 90 % des intoxications sont dues à *Amanita phalloides*, les intoxications par les lépiotes et les galères sont plus rares bien que les lépiotes soient répandues en France ; les galères ont surtout été responsables d'intoxications en Amérique du Nord (Lambert, 1993).

I.2. Description des champignons responsables

I.2.1. Les amanites

Les amanites mortelles font partie du genre *Amanita*. Ce genre possède les caractères suivants :

- une volve et un anneau
- des lames libres et blanches
- la trame des lames bilatérale
- une sporée blanche
- des spores amyloïdes lorsque le champignon possède un chapeau à marge lisse et des spores non amyloïdes lorsque la marge est striée (De Marteleire, 1991).



Caractères permettant de reconnaître une amanite.

I.2.1.1. *Amanita phalloides* : Amanite phalloïde

L'amanite phalloïde se reconnait par son chapeau typiquement vert olive, finement strié de fibrilles rayonnantes qui sont plus brunes que le reste du chapeau. Cependant sa reconnaissance s'avère plus complexe puisqu'il existe d'autres variétés dont la couleur tire sur le jaune ou sur le blanc.
A l'état jeune son chapeau est hémisphérique, puis il s'étale, la marge est mince et régulière, non striée. Sa cuticule est brillante par temps sec et devient plus visqueuse par temps humide.
Son pied est grêle et élancé souvent chiné de verdâtre. Il porte à la base une volve blanche qui est ample et persistante. Aux deux tiers du pied se trouve l'anneau qui est blanc, strié et persistant.
Les lames sont libres, serrées et blanches, elles sont irrégulières, on trouve des lamelles et des lamellules. Elles réagissent d'une manière inconstante en violet à l'acide sulfurique. La sporée est blanche. Les spores sont amyloïdes (couleurs bleu gris au réactif de Melzer). Elles sont elliptiques à subglobuleuses et font 8-10,5 x 7-8 µ Sa chair est de couleur blanche faiblement teintée de jaunâtre sous la cuticule du chapeau. Odeur faible, de rose fanée, devenant fétide chez le champignon âgé.

Habitat : On rencontre l'amanite phalloïde dans les bois mixtes de feuillus dans tout l'hémisphère Nord tempéré. On la trouve de juillet à novembre sur les terrains calcaires mais aussi siliceux. Il s'agit d'une espèce commune.

I.2.1.2. *Amanita verna* : Amanite printanière

Cette amanite est entièrement blanche, son chapeau est hémisphérique jeune puis il s'étale, il est nu, satiné, à peine teinté d'ochracé pâle. La marge du chapeau est lisse.
Son pied est long et grêle, d'aspect farineux, élargi à la base en un bulbe ovoïde logé dans une volve membraneuse. Il porte un anneau mince et membraneux strié sur le dessus.
Les lames sont libres, blanches et assez serrées. La sporée est blanche et les spores sont amyloïdes, largement ellipsoïdes, elles font 9,5-11,5 x 6,5-8 µ.
Sa chair est blanche, mince et plutôt molle.

Habitat : On rencontre l'*Amanita verna* dans les sous-bois calcaires, elle pousse en automne mais on la trouve aussi au printemps et en été d'où son nom d'amanite printanière. Elle est assez rare.

I.2.1.3. *Amanita virosa* : Amanite vireuse

Comme *Amanita verna*, elle est entièrement blanche. Son chapeau est d'abord légèrement campanulé, puis il s'étale ; il est mamelonné, d'aspect satiné par temps sec et visqueux par temps humide. Sa marge est lisse, parfois ornée de débris floconneux qui sont des restes du voile partiel.
Le pied est élancé, plein en bas et creux plus haut, il a une surface pelucheuse. Sa base est entourée d'une volve blanche membraneuse et engainante. L'anneau est blanc, il est fragile et souvent abîmé ou incomplet.
Les lames sont libres, serrées et blanches. La sporée est blanche et les spores sont amyloïdes, globuleuses et font 8 à 10 µ.
Sa chair est blanche et molle, elle jaunit instantanément à la potasse ce qui la différencie de *Amanita verna.*

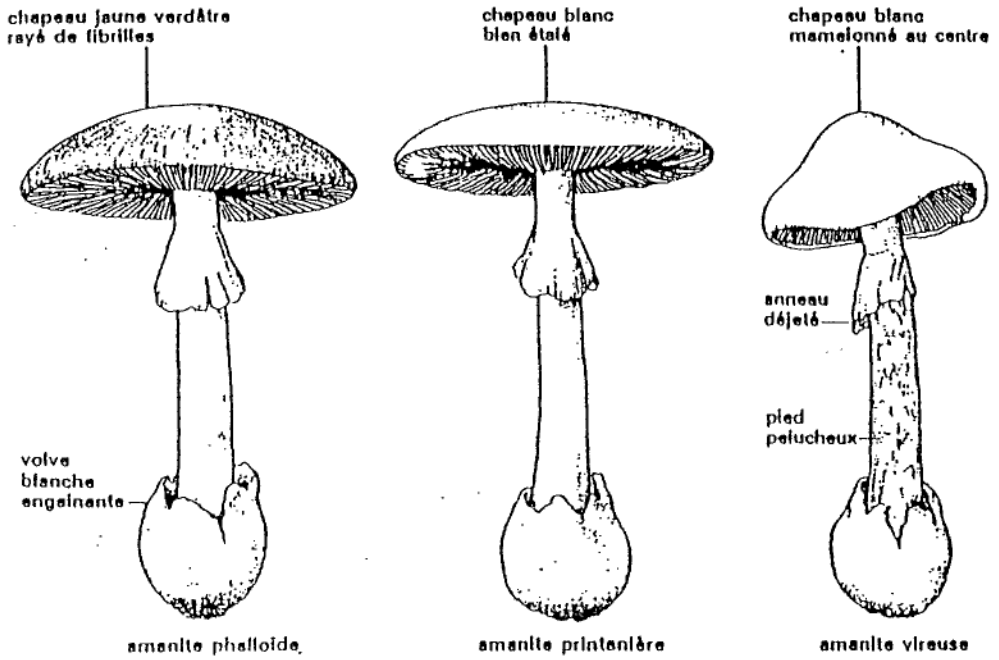
Habitat : On la rencontre dans les bois humides de hêtres ou de sapins sur terrains siliceux. On la trouve de la fin de l'été à l'automne. Elle est peu courante (Guide vert, 1985 ; Phillips, 1981).

I.2.1.4. Les confusions

Les confusions proviennent souvent du fait que le champignon a été ramassé incomplet : la volve a été enlevée et l'anneau est abîmé. L'absence de ces deux caractères particuliers peut conduire à des confusions entre l'amanite phalloïde et différentes russules comme la russule olivacée, la russule charbonnière, la russule verdoyante ; ou encore avec des tricholomes comme le tricholome équestre et le tricholome prétentieux.

La variété blanche de l'amanite phalloïde peut être confondue avec d'autres champignons blancs : le rosé des prés, l'agaric à grandes spores, l'amanite ovoïde qui est comestible, ou l'agaric des bois. Il en est de même pour l'amanite printanière et l'amanite vireuse.

Les volvaires, par exemple la volvaire remarquable ou la volvaire soyeuse, peuvent être confondues avec les amanites en raison de la présence d'une volve.



(De Martelière, 1991)

I.2.2. Les lépiotes

Comme les amanites, elles possèdent des spores en général blanches, des lames libres et un anneau sur le pied. On note l'absence de volve. La cuticule est sèche et la trame des lames régulière. Ce sont les petites lépiotes à chair rosissante qui son toxiques.

Les lépiotes ne peuvent entraîner la mort ou une intoxication grave que lorsqu'elles sont consommées en grande quantité à cause de leur petite taille. Les lépiotes toxiques renferment des amanitines. Cependant ces petites lépiotes sont assez rares, de ce fait peu d'intoxications mortelles sont rapportées.

I.2.2.1. *Lepiota helveola* : Lépiote brune

Cette lépiote présente un chapeau campanulé et convexe lorsqu'elle est jeune, puis il s'étale pour mesurer 2 à 6 cm de diamètre, il est légèrement mamelonné. Ce chapeau est sec et feutré, sa couleur est uniforme brun ochracé sauf sur les bords où la cuticule est déchirée en petites écailles pelucheuses révélant des nuances de rose.

Les lames sont libres et blanches, âgées, elles deviennent couleur crème. Le pied est dépourvu de bulbe, rose pâle. A l'état jeune il devient brun rougeâtre clair. Il possède un anneau réduit à un bourrelet.
Sa chair est blanche et mince, elle rosit à la coupe. Les spores sont blanches et elliptiques.

Habitat : On trouve cette espèce dans les prés, les parcs, les bords de chemins herbeux. On la rencontre à l'automne mais elle est peu commune (Phillips, 1981).

I.2.2.2. *Lepiota brunneo-incarnata* : Lépiote brun incarnat

Cette espèce présente un chapeau brun vineux feutré, qui est convexe à l'état jeune puis qui s'étale et se fissure d'écailles laissant apparaître un fond rose blanchâtre vers la marge. Le diamètre du chapeau varie de 1,5 à 4 cm.
Son pied est bicolore, blanc au-dessus d'un anneau fugace et rose en-dessous. Il est parsemé d'écailles de couleur brune.
Les lames sont blanches puis crèmes.
La chair est blanche, elle devient rosâtre dans la cuticule du pied chez le spécimen âgé. La sporée est blanche, la forme des spores varie de l'ellipse à l'amande (7-9,5 x 4-5 µ).

Habitat : C'est un champignon rare que l'on rencontre à la lisière des bois et sur les chemins remués à l'automne (Guide vert, 1985).

I.2.2.3. *Lepiota subincarnata* : Lépiote subincarnat

Cette lépiote présente un chapeau de 1,5 à 2,5 cm de diamètre. Ce chapeau est convexe jeune puis il s'applatit. Il a une couleur rose clair avec au centre des écailles brun rouge.
Son pied est blanchâtre jeune puis il se colore de brun rougeâtre, il porte des écailles cotonneuses blanchâtres. Son anneau est difficilement visible.
Les lames sont blanches. Sa chair est légèrement teintée de rosâtre. La sporée est blanche, les spores sont ovales (5-7 x 3-4 µ).

Habitat : On le trouve dans les bois de feuillus et de conifères à la fin de l'automne. C'est une espèce peu courante (Guide vert, 1985).

I.2.2.4. *Lepiota brunneo-lilacea* : Lépiote brun lilas

Son chapeau peut atteindre 5,5 cm de diamètre, il présente un large mamelon, il est orné d'écailles brunes qui peuvent disparaître avec la pluie.
Ses lames sont blanches puis jaunâtres.
Le pied de cette lépiote est rose violacé puis vineux sale, il possède un anneau floconneux marqué de brun rouge foncé ou de gris vert. Il peut être absent chez l'adulte.
Sa chair est épaisse, teintée de rose sous la cuticule, elle est vineuse dans le pied, sa couleur est blanche ailleurs mais rosit à la coupe. Les spores sont ovales sans pore germinatif visible.

Habitat : On la rencontre dans le sable des dunes littorales hors de la zone boisée (De Marteleire, 1991).

I.2.2.5. Les confusions

Ces espèces toxiques peuvent être confondues avec de petites espèces comestibles telles que *Marasmius oreades*, *Pleurotus eryngii* et bien d'autres encore.
Elles peuvent être confondues avec les petites lépiotes à chair non rosissante.

I.2.3. Les galères

Elles appartiennent aux Naucoriacées et possèdent des spores ocres.

I.2.3.1. *Galerina marginata* : Galère marginée

Il s'agit d'un champignon grêle et fragile. Son chapeau mesure 2 à 5 cm de diamètre, il est d'abord conique puis devient convexe soit bombé soit mamelonné. Sa cuticule hygrophane est de couleur jaune et luisante par temps sec et devient brun fauve à l'humidité.
Les lames sont adnées, jaunâtres à brunes à arête blanche, elles sont moyennement serrées.
Le pied est grêle, souvent plus épais à la base, il porte des fibrilles longitudinales blanchâtres et un petit anneau fragile et fugace. Spores ocres verruqueuses.
Sa chair est mince, jaunâtre, d'odeur farineuse.

Habitat : C'est une espèce qui vit en troupe sur les souches de conifères, on la trouve en été et en automne.

I.2.3.2. Confusions

Les spécimens de la galère marginée un peu plus forts que la moyenne peuvent être confondus avec la pholiote changeante (*Kuenheromyces mutabilis*) qui est un bon comestible (Becker, 1991) Elle pousse sur feuillus et possède des spores ocres lisses.

I.3. Circonstances des intoxications

La fréquence des intoxications phalloïdiennes varie selon les conditions météorologiques de quelques dizaines à quelques centaines de cas par an en France. Les circonstances sont presque exclusivement accidentelles, les champignons responsables sont le fruit de cueillettes réalisées soit par les victimes, soit par leur entourage (Lambert, 1993). Certaines personnes surestiment leurs connaissances mycologiques et n'observent pas les conseils de prudence. D'autre part des intoxications ont lieu dans des pays à faible niveau socio-culturel (Lambert et Larcan, 1989).

L'empoisonnement par crime est rare, on retrouve dans l'histoire le meurtre de l'empereur Claude empoisonné par Agrippine, sa cinquième épouse ; elle ajouta au plat d'amanites des césars, des amanites phalloïdes.
Si le crime est rare, le suicide est exceptionnel.

I.4. Conseils et mise en garde

Il est impossible de juger les champignons sur leur mine, certains dangereux ou mortels sont si beaux qu'ils sont très appétissants. D'autre part, certains ont de nombreux points de ressemblance avec des espèces comestibles.

Il n'existe pas de moyen empirique permettant de savoir avec certitude si un champignon est comestible ou vénéneux. Il ne faut en aucun cas se fier aux recettes et aux préjugés encore trop répandus dont voici quelques exemples :
- il est faux que les champignons jeunes sont toujours comestibles
- il est faux que les champignons blancs ne sont jamais vénéneux
- il est faux que les champignons toxiques ont une odeur âcre et désagréable
- il est faux que les vers et les limaces n'attaquent que les bons champignons



- il est faux que la gousse d'ail, le blanc d'oeuf, l'oignon blanc, la moelle de jonc, noircissent à la cuisson au contact d'espèces vénéneuses (Bernard-Griffths, 1967)
- il est faux que la pièce d'argent placée dans l'eau de cuisson noircit si le champignon est mauvais. En effet, un champignon avarié libère des amines soufrées responsables de l'odeur putride ; le soufre attaque l'argent pour former un sulfure responsable de la couleur noire. Cependant, n'importe quel champignon mortel, s'il est ramassé en bon état ne noircira pas la pièce d'argent (Guide vert, 1985).
- il est faux que l'on reconnait la qualité d'un champignon à son odeur, sa saveur, au changement de la couleur de sa chair au contact de l'air.
- il est faux que la présence de latex ou la croissance sur des souches soient des signes de mauvaise qualité.

Il faut être très prudent car de nombreuses personnes ont payé de leur vie leur confiance en ces recettes traditionnelles (Bernard-Griffths, 1967 ; Charret, 1984).

Un certain nombre de précautions sont à prendre lors de la cueillette :

- il ne faut pas ramasser un champignon abimé ou incomplet
- il faut rejeter les champignons associant lamelles blanches et libres, anneau et volve.
- il ne faut pas faire d'essais culinaires sur des champignons inconnus
- au moindre doute, il faut consulter un mycologue averti ou bien s'abstenir
- pour la cueillette, il faut utiliser un panier suffisamment grand pour éviter d'altérer les espèces fragiles et pour éviter la putréfaction liée à une atmosphère confinée et humide ; de ce fait, le sac plastique est à proscrire absolument.

Pour pouvoir déterminer une espèce, il faut toujours :
- noter la taille du chapeau, sa couleur, sa forme et sa texture
- noter la hauteur et la largeur du pied, sa couleur, la présence d'un anneau, d'une volve, d'une racine, d'un bulbe
- noter les caractéristiques de la chair : couleur, texture, odeur, saveur (sans avaler) et la présence ou l'absence de lait
- regarder les lames : couleur, forme, insertion sur le pied
- éventuellement faire une empreinte de sporée
- noter l'habitat du champignon à déterminer (Bichni, 1991 ; Guide vert, 1985 ; Phillips, 1981).

CHAPITRE II

Les toxines responsables

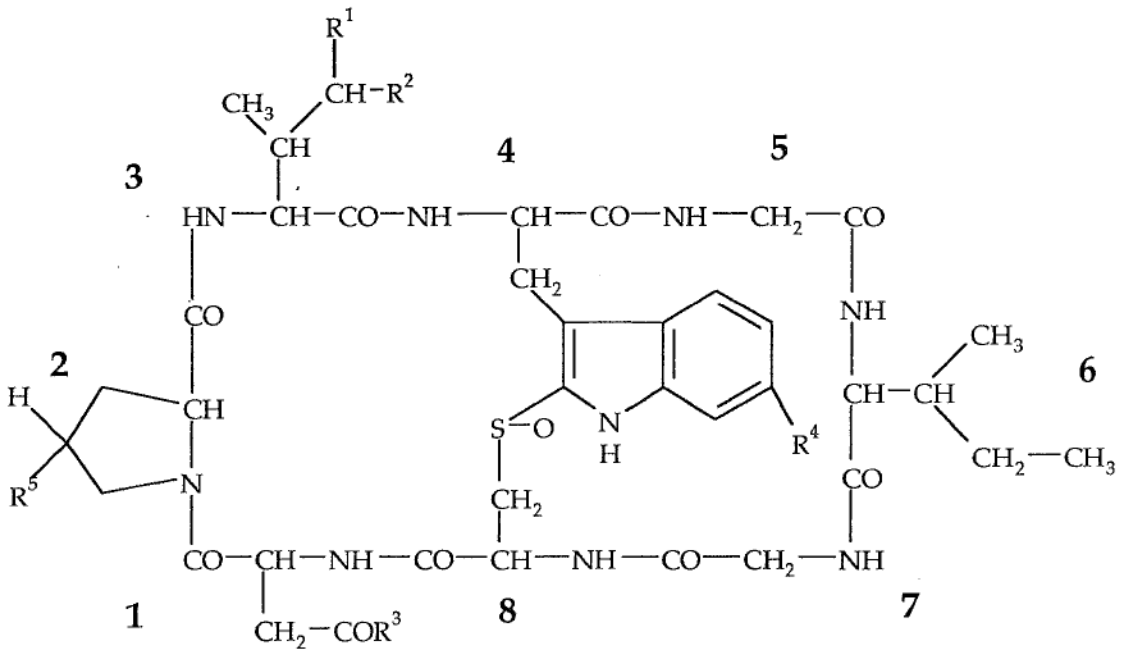
II.1. Description des toxines

La connaissance très précise des toxines est due essentiellement aux travaux de Wieland et Heidelberg (Lambert et Larcan, 1989). Il s'agit d'oligopeptides dont la composition est étrangère à celle des organismes des mammifères, ils sont nombreux et ont été regroupés en 2 groupes principaux : les amatoxines et les phallotoxines qui se distinguent par leurs structures et par leur mécanisme d'action toxique. Ces toxines résistent à la chaleur, aux enzymes digestifs et au vieillissement. Ces deux types d'oligopeptides ont une structure cyclique et un faible poids moléculaire (environ 1000 daltons).

Deux autres molécules ont été isolées : la phallolysine et l'antamanide. D'autres toxines ont été mises en évidence dans l'amanite vireuse, il s'agit des virotoxines.

II.1.1. Les amatoxines

En 1948, Edgar Fischer a mis en évidence deux composés par électrophorèse : l'α-amanitine qui est neutre, et la β-amanitine qui est acide. Depuis, d'autres amatoxines ont été isolées : la γ-amanitine, l'ε-amanitine, l'amanine et enfin deux composés non toxiques : l'amanulline, mise en évidence dans l'amanite phalloïde, et l'amaninamide isolée de l'amanite vireuse. La structure chimique des deux composés les plus importants α et β-amanitine a été établie par les frères Wieland en 1972. Il s'agit d'octapeptides cycliques comportant une molécule de cystéine reliée à un tryptophane par un groupe sulfoxyde. Elles comportent aussi un groupement γ-hydroxylé porté par une isoleucine.



Formule chimique générale des amatoxines (Keeler and Tu, 1983)

	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Souris blanche LD_{50} (mg/kg)
α-amanitine	CH_2OH	OH	NH_2	OH	OH	0,3
β-amanitine	CH_2OH	OH	OH	OH	OH	0,5
γ-amanitine	CH_3	OH	NH_2	OH	OH	0,2
ε-amanitine	CH_3	OH	OH	OH	OH	0,3
amanine	CH_2OH	OH	OH	H	OH	0,5
amaninamide	CH_2OH	OH	NH_2	H	OH	0,3
amanulline	CH_3	H	NH_2	OH	OH	> 20
acide amanullinique	CH_3	H	OH	OH	OH	> 20
proamanulline	CH_3	H	NH_2	OH	H	> 20

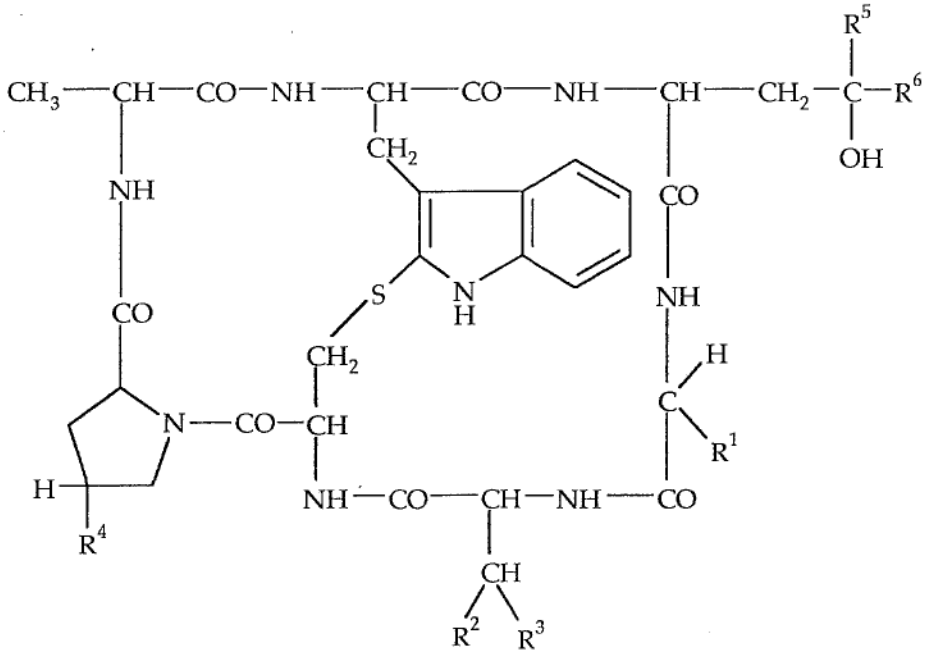
Formules des amatoxines (Keeler and Tu, 1983)

Du fait de la complexité de ces molécules et de l'importance que semblait avoir la conformation de la toxine pour la toxicité, la β-amanitine a été étudiée par rayons X (Kostansek et al., 1978).

II.1.2. Les phallotoxines

Ce sont des heptapeptides cycliques comportant une molécule de cystéine reliée au groupement tryptophane par une liaison thioester. Les phallotoxines comportent un

groupement γ-hydroxylé porté par une leucine. Sept phallotoxines différentes ont été isolées : la phalloïdine, la phalloïne, la phallacidine, la phallisine, la phalline B, la phallisacine et la phallacine. Ces toxines ont toutes le même mode d'action toxique, mais seule la phalloïdine atteint des concentrations toxiques (Lambert et Larcan, 1989).



Formule chimique générale des phallotoxines (Keeler and Tu, 1983)

	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Sourie blanche LD_{50} (mg/kg)
phalloine	CH_3	CH_3	OH	OH	CH_3	CH_3	1,5
phalloidine	CH_3	CH_3	OH	OH	CH_2OH	CH_3	2
phallisine	CH_3	CH_3	OH	OH	CH_2OH	CH_2OH	2
prophalloine	CH_3	CH_3	OH	H	CH_3	CH_3	> 20
phallacine	$CH(CH_3)_2$	OH	CO_2H	OH	CH_3	CH_3	1,5
phallacidine	$CH(CH_3)_2$	OH	CO_2H	OH	CH_2OH	CH_3	1,5
phallisacine	$CH(CH_3)_2$	OH	CO_2H	OH	CH_2OH	CH_2OH	4,5
déméthylphalloine	CH_3	CH_3	OH	OH	CH_3	H ou ^3H	2

Formules des phallotoxines (Keeler and Tu, 1983)

II.1.3. La phallolysine

Il s'agit d'un peptide de haut poids moléculaire (30 000 daltons).
La phallolysine comprend en fait deux peptides : la phallolysine A et la phallolysine B. Cette toxine est thermolabile, et détruite par les acides. Elle ne semble pas

intervenir dans l'intoxication humaine, cependant chez l'animal elle entraîne une hémolyse due à sa fixation sur l'acétyl glucosamine du récepteur membranaire des hématies (Lambert, 1993 ; Lambert et Larcan, 1989).

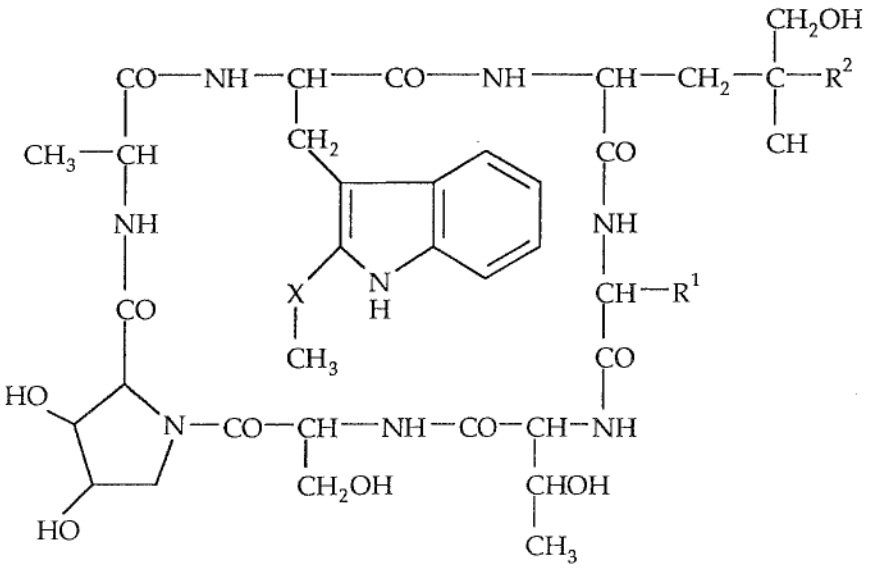
II.1.4. L'antamanide

Il s'agit d'un décapeptide cyclique dépourvu de toxicité. Il inhibe l'action létale de la phalloïdine et de manière plus faible l'action toxique des amanitines (Kobusch et Du Souich, 1990).

Elle est toxique chez le rat ce qui explique qu'elle n'ait pas été expérimentée chez l'homme bien que ce soit la seule toxine phalloïdienne dont la synthèse soit actuellement réalisée.

II.1.5. Les virotoxines

Ces toxines ont été isolées de l'amanite vireuse, il s'agit d'heptapeptides monocycliques de structure voisine des phallotoxines. Ces toxines ne sont pas toxiques par ingestion chez certains animaux et probablement chez l'homme.



Formule chimique générale des virotoxines (Keeler and Tu, 1983)

	X	R^1	R^2	Souris blanche LD_{50} (mg/kg)
viroidine	SO_2	$CH(CH_3)_2$	CH_3	
desoxoviroidine	SO	$CH(CH_3)_2$	CH_3	
[ala^1] viroidine	SO_2	CH_3	CH_3	
[ala^1] desoxoviroidine	SO	CH_3	CH_3	
viroisine	SO_2	$CH(CH_3)_2$	CH_2OH	2,5
desoxoviroisine	SO	$CH(CH_3)_2$	CH_2OH	

Formules des virotoxines (Keeler and Tu, 1983)

II.2. Concentration et localisation des toxines

La toxicité des champignons est variable selon l'espèce concernée, et dans une même espèce selon le lieu de la récolte et la saison. La toxicité du champignon est en relation avec sa composition en toxines. D'autre part, les toxines ne sont pas réparties uniformément dans le champignon. Ces toxines sont très résistantes et ne sont détruites ni par la chaleur ni par la dessication.

II.2.1. Concentration en toxines selon les espèces

En 1979, Andary et al. (1979) ont mis au point une méthode de dosage rapide et sensible utilisant les techniques chromatographiques. Cette méthode permet le calcul des concentrations en α, β et γ amanitine pour un même extrait. Ce tableau compare les teneurs en toxines de différentes espèces.

mg toxines/g de champ. sec Espèces	α-amanitine	β–amanitine	γ-amanitine
A. phalloides	2	1,40	0,24
A. verna	0,54	0,89	—
A. virosa	2,51	—	—
Galerina marginata	0,71	0,50	—
Lepiota brunneo-incarnata	0,87	0,31	0,11

Teneur en toxines de différentes espèces impliquées dans l'intoxication phalloïdienne

II.2.2. Variation dans une même espèce

Les teneurs en toxines sont variables au sein d'une même espèce selon le lieu de la cueillette. Le tableau suivant met en évidence quelques unes de ces différences (Dorizzi et al., 1992).

mg toxines/g de champ. sec Espèces	α-amanitine	β–amanitine	γ-amanitine
Amanita phalloides			
Allemagne	1,05	0,80	0,10
Italie	1,05	0,80	0,10
France	2,00	1,40	0,25
Amérique	1,03	1,80	0,18
Amanita verna			
Allemagne	0,25	0,20	Traces
France	0,60	0,95	—
Amérique	0,76	0,03	—
Amanita virosa			
Italie	1,25	—	—
Suède	1,25	—	—
France	2,60	—	—
Amérique	2,25	—	Traces

Variation des teneurs en toxines au sein d'une même espèce

Il faut remarquer que ces différences de composition selon les pays sont très importantes et varient du simple ou double.

II.2.3. Composition d'une amanite phalloïde

La composition précise en toxines d'une amanite phalloïde a été étudiée en 1992 par Enjalbert et al. Sa méthode de dosage utilise la chromatographie liquide haute performance. Les résultats qu'il a obtenus sont reportés dans le tableau suivant.

Toxine	Concentration (µg/g)	Quantité (mg)	Distribution (%)
β-amanitine	112,5	2,07	16,0
Total amatoxines acides	112,5	2,07	16,0
α-amanitine	123,0	2,26	17,5
γ-amanitine	55,6	1,02	7,9
Total amatoxines neutres	178,6	3,28	25,4
Total des amatoxines	**291,1**	**5,36**	**41,4**
phallisacine	104,8	1,93	14,9
phallacidine	185,7	3,41	26,4
Total phallotoxines acides	290,5	5,34	41,3
phallisine	11,3	0,20	1,6
phalloïdine	105,5	1,94	15,0
phalloïne	4,9	0,09	0,7
Total phallotoxines neutres	412,2	7,59	58,6
Total des phallotoxines	**412,2**	**7,59**	**58,6**
TOTAL TOXINES	**703,3**	**12,94**	

Composition en toxines d'une Amanite phalloïde

Une étude plus récente (Enjalbert et al., 1993) montre que les toxines sont réparties de manière inégale dans un champignon. L'étude a été réalisée sur trois amanites phalloïdes. Elle montre que la plus grande quantité de toxines a été trouvée dans l'anneau, puis dans les lamelles et dans la volve, alors que dans le chapeau, le pied et le bulbe la concentration en toxines est bien moins importante.

Tissus	phallotoxines (%)	amatoxines (%)	Total (mg/g)*
Anneau	54,2	45,8	6,497
Lamelles	55,8	44,2	1,632
Volves	78,6	21,4	1,387
Chapeau	57,0	43,0	0,830
Pied	67,8	32,2	0,454
Bulbe	80,8	19,2	0,253

* le total est exprimé en mg de toxine par g de tissus frais.

Distribution des amatoxines et phallotoxines dans une Amanite phalloïde

La très grande quantité de toxines dans l'anneau suggère que ce tissus pourrait être le lieu de synthèse des toxines ou bien un compartiment de stockage.

Une étude italienne réalisée par Sergio Zecchi (1986) montre que les amanites phalloïdes ne contiennent pas toutes l'α-amanitine et la phalloïdine. Cette étude consistait à doser dans 20 amanites phalloïdes la teneur de ces deux toxines par chromatographie liquide haute performance. Ces amanites étaient ramassées dans différentes régions de l'Italie. Sur les 20 spécimens, la phalloïdine a été détectée dans 9 champignons et l'α-amanitine seulement dans 8. L'injection intrapéritonéale des toxines de chaque champignon chez le cochon d'Inde n'a entraîné la mort de l'animal seulement lorsque l'α-amanitine était présente. Ainsi il peut y avoir des différences de composition d'une amanite phalloïde à l'autre entraînant des différences de toxicité.

II.3. Mécanismes d'action toxique

II.3.1. Les amatoxines

II.3.1.1. Mode d'action

La découverte du mécanisme de l'action toxique de l'α-amanitine revient à Luigi Fiume dans les années 60 (Wieland et Faulstich, 1991). Il a montré que l'ARN contenu dans le noyau de cellules de foies de souris empoisonnées par de l'α-amanitine diminuait continuellement en raison du blocage de l'ARN polymérase II. Cette polymérase se rencontre dans le noyau de toutes les cellules eucaryotes ; elle est responsable de la synthèse de l'ARN messager. Depuis, ce mécanisme a été largement précisé : les amanites se lient de façon équimoléculaire à l'ARN polymérase II pour former un complexe amanitine-polymérase qui s'oppose à l'élongation des molécules d'ARN messager et ainsi conduit à l'inhibition de la synthèse protéique. L'ARN polymérase III, responsable de la synthèse des ARN de transfert est sensible à l'action des amatoxines mais seulement à des doses importantes. L'ARN polymérase I, responsable de la synthèse de l'ARN ribosomal, résiste à l'action des amatoxines même lorsqu'elles sont en grande quantité.

Toutes les cellules eucaryotes sont touchées ; les organismes procaryotes qui ne possèdent qu'une ARN polymérase différente de celle des eucaryotes ne sont pas atteints par les amanitines (Bichni, 1991 ; Serekis et Schmid, 1972).

Les facteurs de régulation de la pénétration intracellulaire des amanitines sont inconnus et pourraient dépendre de l'activité de synthèse protéique des cellules, il n'est pas étonnant que l'on observe essentiellement une toxicité hépatique (Lambert,

1993 ; Parish et Doering, 1986). Ainsi, l'action des amanitines s'exerce sur toutes les cellules eucaryotes à la seule condition de leur pénétration cellulaire (Lambert et Larcan, 1989).

II.3.1.2. Cinétique

Les amanitines sont réabsorbées par voie entérale. Le devenir des amanitines dans l'organisme a été étudié par différents auteurs qui ont abouti aux conclusions suivantes :

— Les amanitines sont présentes dans le plasma à faible concentration pendant une courte période de 24 à 48 heures après l'ingestion. Il faut noter qu'elles ne sont pas fixées aux protéines plasmatiques (Busi et al., 1977 ; Jaeger et al., 1993)).

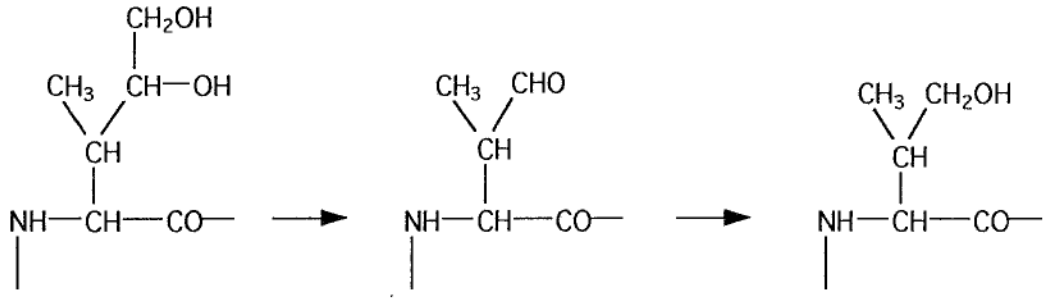
— Des études cinétiques réalisées sur le foie de rat isolé et perfusé, ont montré que la fixation des toxines dans le parenchyme hépatique était totale et augmentait avec leur concentration dans le perfusat : 40 % de la quantité perfusée se fixait sur le foie et 60 % était excrété dans la bile. Ces travaux confirment l'existence d'un cycle entérohépatique, qui a été démontré par la survie de chiens porteurs d'une fistule biliaire, intoxiqués par des doses létales d'amanitines (Lambert et Larcan, 1989). Le pronostic de l'intoxication semble être déterminé par la durée de cette circulation entérohépatique qui maintien une concentration toxique d'amanitines dans les cellules du foie (Busi et al., 1979 ; Wieland et Faulstich, 1991).
— Les amanitines sont présentes dans les urines à forte concentration et seraient éliminées dans les trois à quatre jours suivant l'ingestion.
— De fortes concentrations sont trouvées dans les liquides gastriques et duodénal obtenus par aspiration, entre la 48è et la 110è heure après l'ingestion.
— Une grande quantité de toxines pourrait être éliminée dans les selles, il s'agirait de toxines n'ayant pas été réabsorbées au niveau gastro intestinal. Cependant, ceci est à nuancer car aucune étude n'a été réalisée sur ce propos.

Toutes ces données cinétiques sont importantes à connaître pour bien conduire le traitement d'une intoxication (Jeager et al., 1993).

II.3.1.3. Relation structure toxicité

L'importance de la physionomie des molécules responsables de la toxicité a été explorée par comparaison des toxines naturelles avec des analogues synthétiques. L'importance des différents groupes chimiques a été étudié par rapport à l'importance de la toxicité observée.

— L'importance du chaînon en position 3 est à l'heure actuelle évidente. Le groupe hydroxyle en position γ est un garant de la toxicité. L'amanulline qui en est dépourvue n'est pas toxique. D'autre part, si on raccourcit la chaîne centrale du chaînon n° 3 en un aldéhyde par l'action de l'acide periodique, on aboutit à une très faible action inhibitrice, probablement liée à un changement de conformation puisque dès lors que l'on réduit cet aldéhyde en alcool on retrouve une grande affinité pour l'ARN polymérase II. Ceci signe l'importance du groupement γ-hydroxyle sur cette position (Wieland et Faulstich, 1991).



groupe 3 de l'alpha-amanitine — **Toxique**

oxydation — **Perte de toxicité**

réduction de l'aldéhyde en alcool — **Toxique**

D'autre part, il a été montré que selon la configuration du carbone chiral, la toxicité n'est pas la même. Cette observation a été réalisée sur la molécule précédente c'est-à-dire avec une chaîne portant un alcool en position γ. Ainsi le diastéréoisomère 3 (R)-4-hydroxyvaline a une grande affinité pour l'ARN polymérase II, alors que le diastéréoisomère 3 (S)-4-hydroxyvaline est pratiquement inactif (Wieland et Faulstich, 1991 ; Zanotti et al., 1992).



3 (R)-4-hydroxyvaline
actif

3 (S)-4-hydroxyvaline
inactif

• En position 2 se trouve une hydroxyproline, son groupe hydroxylé est nécessaire à l'action toxique. La proamanulline qui possède une proline non hydroxylée est 1000 fois moins inhibitrice de l'ARN polymérase II que l'α-amanitine (Wieland et Faulstich, 1991 ; Zanotti et al., 1989).

• Il a été montré que l'isoleucine occupant la position 6 ne peut pas être remplacée par des acides aminés à chaîne courte, comme par exemple l'alanine, sans provoquer une forte diminution de l'affinité de la toxine pour sa cible. De même, une perte d'activité similaire se produit lorsque la glycine adjacente, se trouvant en position 5 est remplacée par de l'alanine (Wieland et Faulstich, 1991).

• Le pont sulfoxide est lui aussi très important, le composé de configuration R est 10 fois plus toxique que le composé de configuration S.
Il semble que le groupement hydroxyphénolique en position 6 sur le noyau indole ne soit pas indispensable, en effet l'amaninamide d'*Amanita virosa* est toxique bien que ne possédant pas ce groupement.

• Le chaînon n°1 de l'amatoxine peut être indifféremment une asparagine, comme dans l'α-amanitine, ou un acide aspartique, comme dans la β-amanitine (Zanotti et al., 1989).

En résumé, trois éléments structuraux sont indispensables à la toxicité des amatoxines :

- une isoleucine en position 6
- une L-isoleucine γ hydroxylée en position 3
- un groupe trans 4 hydroxyle sur la proline en position 2.

Les amanitines possèdent des formes spatiales qui leurs sont données d'une part par les angles entre les différents atomes et d'autre part par la présence de liaisons hydrogène intramoléculaires qui stabilisent la molécule.

II.3.2. La phalloïdine

II.3.2.1. Mode d'action toxique

La phalloïdine n'est toxique *in vivo* que si elle est administrée par voie parentérale chez certains animaux. Certains auteurs considèrent qu'elle n'a aucun rôle dans l'intoxication humaine. Cette hypothèse s'appuie sur différents arguments :
- l'absence de réabsorption digestive chez certains animaux de laboratoire

- sa concentration est faible dans les champignons et sa DL_{50} est déterminée à 1 mg/kg par extrapolation à partir de données expérimentales.

Cependant son mécanisme d'action a été étudié. Elle a une affinité marquée pour le foie et se fixe rapidement sur les membranes plasmatiques des hépatocytes et secondairement sur les organites membranaires en particulier les microsomes et les lysosomes. A l'intérieur des membranes elle se lie de manière irréversible à l'actine et accélère sa polymérisation sous forme de filaments qu'elle stabilise (Lambert et Larcan, 1989 ; Schneider et al., 1991). Ainsi la nécrose hémorragique des hépatocytes induite par la phalloïdine est consécutive à des lésions membranaires. La perfusion du foie avec de la phalloïdine conduit à l'apparition de vacuoles qui vont peu à peu s'élargir et dans lesquelles s'infiltrent des hématies ou autres constituants sanguins. Sur des hépatocytes isolés apparaissent des boursouflures de la membrane plasmique. La formation de vacuoles ou de boursouflures est due à un désordre dans la structure des microfilaments d'actine créé par la formation de complexes phalloïdine-actine. Cependant, il semble que la formation de ces complexes ne soit pas le seul mécanisme responsable de la mort cellulaire. En effet la phalloïdine provoque dans le cytosol le relargage d'une quantité massive de calcium mitochondrial. Ces atteintes entraînent des lésions membranaires létales (Pavoine et al., 1989).

II.3.2.2. Mode d'interaction phalloïdienne-actine

L'actine est la protéine majeure du cytosquelette des cellules eucaryotes, elle est capable de se polymériser sous forme de filaments : Actine G → Actine F.
Cette polymérisation se fait parallèlement à l'hydrolyse de l'ATP en ADP plus phosphate inorganique : Pi. En effet l'actine G contient normalement une molécule d'ATP. Le Pi sera libéré après un temps de latence alors que l'ADP produit reste fermement attaché au filament. Ainsi :

	Actine G - ATP	→	Actine F - ADP - Pi complexe transitoire
puis	Actine F- ADP - Pi	→	Actine F - ADP + Pi.

La solide structure des filaments empêche particulièrement la libération du Pi et totalement celle de l'ADP. La cinétique de libération du Pi est fonction de la structure des filaments. En présence de phalloïdine, de l'ATP reste dans les filaments lorque la polymérisation est terminée. Une étude montre que la phalloïdine retarde encore plus la libération du Pi, donc le délai de libération est augmenté. Ainsi les deux produits d'hydrolyse de l'ATP restent sur le site de fixation du nucléotide, et la durée

de vie du complexe transitoire actine F - ADP - Pi est augmentée. La réaction pourrait bien retourner vers la formation de l'ATP. Cela expliquerait pourquoi en présence de phalloïdine la polymérisation associée à l'hydrolyse de l'ATP n'est pas complète. Ainsi tandis que le relargage de l'ADP est normalement inhibé celui du Pi est remarquablement retardé, ceci serait lié à l'occlusion du site de fixation du nucléotide et à un changement conformationnel dû à la phalloïdine (Dancker et Hess, 1990 ; Huang et al., 1992).

II.3.2.3. Etude du site de fixation de la phalloïdine sur l'actine

Une étude récente a permis de voir si la phalloïdine se fixait du côté -COOH terminal (CT) ou -NH_2 terminal (NT) de l'actine. Les deux extrémités se trouvent toutes les deux dans le sous-domaine 1 de la molécule d'actine. Les chercheurs ont accroché un dérivé de la phalloïdine à deux cystéines (cys 374 côté CT et cys 10 côté NT) et ont regardé la quantité d'actine stabilisée. La quantité de stabilisation obtenue avec la phalloïdine attachée en position 374 était pratiquement équivalente avec celle obtenue avec de la phalloïdine libre, alors qu'aucun effet stabilisant n'a été observé avec la phalloïdine accrochée en position 10 ; ceci est corrélé avec le fait que la cys 10 se trouve dans un feuillet β normalement inaccessible au solvant.

Une autre étude a mis en évidence une certaine mobilité du CT, un des effets de la phalloïdine accrochée sur l'actine est d'immobiliser le CT (Faulstich et Weckauf, 1975).

II.3.3. La phallolysine

La phallolysine est une toxine dotée d'un grand pouvoir hémolytique. C'est la première toxine isolée de l'amanite phalloïde en 1891 par Kobert.

Une série d'études montre que cette toxine agit non seulement sur les érythrocytes humains mais aussi sur ceux d'autres mammifères, cependant la toxicité est variable selon l'espèce. Ainsi la souris et le lapin sont plus sensibles que l'homme, lui-même plus sensible que le chien ou le mouton.

La phallosysine est thermolabile, elle est détruite par une température supérieure à 60°C. Pour qu'elle ait son activité maximale, le pH doit être faiblement acide, c'est-à-dire aux environs de pH 6. La cuisson des champignons et l'acidité naturelle de l'estomac expliquent que cette toxine ne joue aucun rôle dans l'intoxication phalloïdienne humaine.

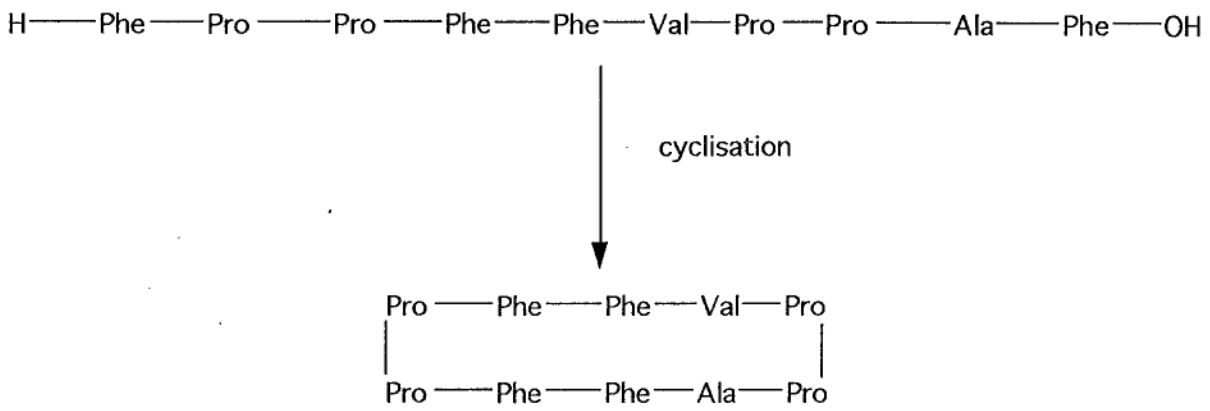
Son mécanisme d'action n'a pas encore été élucidé mais il semble que la phallolysine pourrait interagir avec un sucre faisant partie de la membrane plasmatique, ceci conduisant à la cytolyse. Il pourrait s'agir de l'acétyl glucosamine ; cette hypothèse est renforcée par une étude expérimentale qui consiste à inhiber l'effet hémolytique de la toxine par des protéines qui se fixent spécifiquement sur l'acétyl glucosamine et protègent le sucre de la surface cellulaire contre l'action de la toxine. Ainsi une forte inhibition de l'hémolyse a été observée avec des agglutinines de germe de blé qui sont connues pour se lier à l'acétyl glucosamine, par contre l'utilisation d'agglutinines de soja qui se fixent sur d'autres sucres que l'acétyl glucosamine ne protège pas contre l'hémolyse.

Les résultats de ces études mettent en évidence que l'acétyl glucosamine de la membrane cellulaire fait partie du récepteur qui permet à la phallolysine d'être hémolytique. Puisque certaines agglutinines de plantes peuvent empêcher l'action des phallolysines, elles pourraient bien agir sur le même récepteur. Ceci n'est qu'une hypothèse et le mécanisme d'interaction entre l'érythrocyte et la phallolysine est à ce jour inconnu (Descotes, 1992 ; Faulstich et al., 1993 ; Seeger et Burkhardt, 1976).

II.3.4. L'antamanide

L'antamanide est capable de protéger la souris blanche contre les effets mortels de la phalloïdine lorsqu'elle est donnée en même temps et à une dose dix fois plus faible que la phallotoxine. L'antamanide protège les fibres musculaires contre l'effet inotrope négatif de la phalloïdine et contrairement à ce que l'on peut attendre, bloque la perméabilité potassique de la même manière que la phalloïdine. Pour cela, la phalloïdine et l'antamanide agissent sur des récepteurs qui semblent être localisés sur le canal potassique à la face externe des cellules. En effet la grande taille de ces molécules leur interdit l'entrée dans le canal. Lorsqu'on ajoute la phalloïdine et l'antamanide on observe un blocage plus grand que celui obtenu avec une seule de ces deux toxines, cela suggère que chacune des deux molécules aurait son propre site de fixation. En fixant l'une des deux molécules le canal potassique rapide est bloqué, ce qui empêche la sortie du potassium de la cellule. Ce bloquage pourrait être lié à un changement conformationnel du canal (Raymond et al., 1987).

La structure de l'antamanide a été élucidée, sa synthèse peut être réalisée de plusieurs manières dont la plus simple est la cyclisation d'un décapeptide linéaire (Wieland et al., 1968)



Synthèse de l'antamanide

II.4. Isolement et dosage des principes toxiques

II.4.1. Objectifs

Le dosage des principes toxiques a deux objectifs. Le premier est un dosage de toxines dans les champignons qui se fait soit à partir des champignons frais, soit à partir des champignons desséchés. Il a pour but de quantifier les différentes toxines en recherche, ou de mettre en évidence la toxicité d'un repas.

Le second se fait dans les liquides biologiques tels que le sang, le liquide duodénal et les urines. Il a pour but de mettre en évidence l'intoxication phalloïdienne et de justifier l'utilisation d'un type de traitement plutôt qu'un autre. On peut détecter l'α et la β-amanitine dans le sang et le liquide duodénal au cours des 48 heures suivant l'ingestion des champignons. L'élimination des amatoxines dans les urines est importante pendant les trois premiers jours.

Pour réaliser ces dosages nous disposons de différentes techniques que nous allons décrire (Descotes, 1992).

II.4.2. Test du papier journal

C'est un test qui permet de mettre en évidence les amanitines dans des débris de champignons.
Quelques fragments de champignons sont broyés, on en dépose une goutte sur du papier journal et après séchage on ajoute une goutte d'acide chlorhydrique 8 N. Si les amanitines sont présentes il se développe une couleur bleu de prusse (Bismuth,

1989). Cette coloration est liée à la réaction de catalyse acide de l'indole hydroxylé de l'amanitine avec la lignine du papier journal.

Lignine + HCl 8 N → aldéhydes aromatiques
aldéhydes aromatiques + indole hydroxylé → coloration bleu de prusse.

Cette réaction a l'avantage d'être simple et rapide, cependant il peut exister des faux positifs liés à la présence d'un composé cinnamaldéhyde qui se colore en gris bleu. Ce test peut être réalisé sur des champignons frais, séchés ou congelés, mais il n'est pas réalisable avec des restes de repas ou des contenus stomacaux (De Marteleire, 1991).

II.4.3 RIA (radio-immunoassay)

Les dosages radio-immunologiques sont les moyens non chromatographiques les plus utilisés pour doser les toxines dans les liquides biologiques. Ces dosages ont été difficiles à mettre au point en raison de la faible antigénicité des amatoxines et de leur forte toxicité conduisant à la mort des animaux lorsqu'on leur injecte dans le but de produire des anticorps.

II.4.3.1. Principe des méthodes RIA

Ces méthodes utilisent de l'amanitine marquée soit par du tritium ^{3}H, soit par de l'iode radioactif ^{125}I.
L'échantillon à analyser est mélangé avec une quantité connue d'amanitine marquée et une quantité connue d'anticorps anti amanitine.

A = amanitine de l'échantillon
A* = amanitine radioactive
Ac = anticorps anti amanitine

$$Ac + A + A^* \xrightarrow[\text{incubation}]{} Ac - A + Ac - A^*$$

La proportion de complexes marqués et non marqués varie selon la quantité d'amanitines dans l'échantillon à analyser. Le dosage des complexes radiomarqués permet de connaître la quantité d'amanitines contenue dans l'échantillon (De Marteleire, 1991).

II.4.3.2. Méthode au tritium

Cette méthode a été utlisée avec succès sur des échantillons de sérum, cependant elle ne permet pas de prévoir les effets bénéfiques d'une purification extracorporelle comme l'hémodialyse ou l'hémofiltration car les concentrations d'amatoxines dans le sérum des patients sont très proches de la limite de détection de cette méthode (3ng/ml).

Néanmoins, cette méthode est utilisée en recherche pour étudier la cinétique del'α-amanitine.

En ce qui concerne la recherche et le dosage des amatoxines dans des échantillons d'urine, cette méthode est plus intéressante, en effet, même si l'hospitalisation est tardive, trois jours après l'ingestion, les concentrations en toxines dans l'urine sont suffisamment importantes pour être détectées. Ainsi, ce dosage dans les urines est un excellent outil pour détecter des cas d'intoxications même bénignes. Cette méthode est la plus utilisée, il existe un kit de dosage produit par l'institut Mas Planck à Heidelberg (Andres et al., 1986).

Par cette technique, on peut aussi doser les amatoxines dans le liquide duodénal, les fortes concentrations trouvées signent l'importance du cycle entérohépatique.

D'autre part, l'utilisation de cette technique pour détecter la présence d'amanitines lors d'autopsies dépend largement de la méthode utilisée pour extraire les toxines des tissus (Faulstich et al., 1992).

II.4.3.3. Méthode à l'iode radioactif

C'est une méthode plus récente, elle utilise un dérivé d'amanitine : l'aldoamanitine qui a l'avantage d'être moins toxique lors de son injection aux animaux pour produire les anticorps anti amanitine. Dans cette technique le traceur utilisé est l'^{125}I. Elle a l'avantage sur la précédente d'être plus rapide, plus sensible et plus précise. La durée totale du dosage n'excède par les 100 minutes. La limite de détection dans le sérum est de 100 pg/ml. En pratique, le diagnostic repose sur la symptomatologie, si les dosages de toxines sont nécessaires les échantillons de sang, d'urines, de matières fécales ou de liquides gastriques et duodénal sont envoyés à Strasbourg. Les dosages seront réalisés par RIA (Andres et al., 1986).

II.4.3.4. Conclusion des méthodes RIA

Il faut rester prudent quant aux résultats obtenus par ces méthodes car on est gêné par des interférences, il faudra confirmer les résultats par d'autres moyens.

II.4.4. Les méthodes chromatographiques

La chromatographie sur papier et sur couches minces ont largement été utilisées pour détecter les toxines et évaluer leurs concentrations dans des extraits de champignons. Ces techniques ont été supplantées par des méthodes plus précises telles que la CLHP (Dorizzi et al., 1992).

II.4.4.1. La CCM

Cette méthode a été adoptée par quelques auteurs pour l'identification des toxines phalloïdiennes. La révélation est obtenue grâce à de l'aldéhyde cinnamique en solution méthanolique à 1 % en présence de vapeurs d'acide chlorhydrique, les amatoxines sauf l'amanine donnent une couleur violette immédiate tandis que les phallotoxines et l'amanine donnent lentement une couleur bleu pâle. La limite de sensibilité de la chromatographie sur couches minces est de l'ordre de 10 µg, de ce fait cette technique n'est pas utilisable pour réaliser des dosages dans les liquides biologiques.

II.4.4.2. La CLHP

La chromatographie liquide haute performance est une technique très appropriée au dosage des amanitines dans les liquides biologiques. Plusieurs auteurs l'ont utilisée avec succès.

Caccialanza a proposé une méthode de dosage par CLHP nécessitant seulement un simple prétraitement des échantillons : 2 g de champignons secs sont placés dans un mélange éthanol-eau (v/v), la phase supérieure est récupérée et séchée. Le résidu est mis en suspension dans 5 ml de mélange éthanol-eau ; 2 ml de cette solution sont dilués dans 20 ml d'eau et filtrés. Finalement 20 µl de cette solution sont injectés dans le chromatographe. La détection se fait grâce à un détecteur UV. Beaucoup plus récemment Enjalbert a mis au point un procédé permettant de

détecter huit amatoxines et phallotoxines dans les champignons. Le prétraitement des échantillons est un peu plus compliqué que dans la méthode de Caccialanza. La séparation chromatographique est réalisée avec un gradient d'éluant renfermant de l'acétate d'ammonium aqueux et de l'acétonitrile. L'absorbance dans l'U.V. est mesurée de 214 à 295 nm. Les amatoxines sortent avant les phallotoxines et dans chaque famille les toxines sont éluées selon leur lipophilie. Les toxines acides sont éluées avant les toxines neutres, c'est-à-dire la β-amanitine avant l'α-amanitine et la γ-amanitine ; et les plus hydroxylées sortent avant les moins hydroxylées c'est-à-dire l'α-amanitine avant la γ-amanitine. La limite de détection de cette méthode est de 10 ng/ml d'extrait soit 0,5 ng/g de matrice fongique. Les spectres d'absorption montrent que les maximums d'absorption pour les phallotoxines et les amatoxines sont respectivement 285 et 305 nm (Dorizzi et al., 1992 ; Enjalbert et al., 1992).

Cette technique est très efficace pour doser les toxines dans les champignons mais aussi pour les doser dans les liquides biologiques. C'est actuellement le seul moyen de confirmer les résultats obtenus par RIA qui sont eux gênés par des problèmes d'interférences.

CHAPITRE III

Le syndrome phalloïdien

III.1. Introduction

Les premiers signes de l'intoxication phalloïdienne se développent après une phase d'incubation dite longue par opposition aux autres types d'intoxications par les champignons. Cette classification basée sur la durée de la période d'incubation, décrite par Roch en 1919, est toujours d'actualité.

Le médecin, face à un syndrome gastro-entérique aigu, devra questionner le patient sur ses repas : si ce dernier a consommé des champignons, le délai d'apparition des symptômes permettra d'orienter le diagnostic vers une intoxication d'origine phalloïdienne ou non (Labertot, 1987).

III.2. Symptomatologie

Classiquement, le syndrome phalloïdien est divisé en trois phases :

- phase de latence
- phase d'agression
- phase parenchymateuse.

III.2.1. Phase de latence

Elle correspond au temps qui s'écoule entre le repas de champignons et l'apparition des premiers symptômes. On l'appelle aussi période d'incubation silencieuse en raison de l'absence totale de manifestations cliniques.

Sa durée est le premier signe du diagnostic, elle est toujours supérieure à 6 heures et inférieure à 48 heures, elle se situe le plus souvent entre 7 et 15 heures (Lambert, 1993 ; Kawaji et al., 1990).

III.2.2. Phase d'agression

Elle correspond à un syndrome gastro-entérique intense dont le début est brutal, sans prodrome. La phase d'agression dure 2 à 4 jours.

III.2.2.1. Aspect clinique

Le début est marqué par des troubles digestifs rapidement importants.

— Les vomissements

Les vomissements marquent le début du tableau clinique dans environ 85 % des cas. Au départ ils sont abondants, répétés plusieurs fois par heure, de nature alimentaire et non précédés de nausées. Ensuite ils deviennent moins fréquents, moins abondants mais précédés de nausées. A ce stade les vomissements sont constitués de liquide clair puis bilieux. Ils durent au maximum 4 jours.
Pendant cette phase, on retrouve souvent une intolérance gastrique totale empêchant toute réhydratation par voie orale.

— Les diarrhées

En général, les diarrhées font suite aux vomissements et peuvent apparaître quelques minutes à quelques heures après. Il s'agit de diarrhées liquidiennes et abondantes dont le volume peut atteindre un litre par défécation. Au départ, elles se répètent plusieurs fois par heure, puis deviennent plus espacées : une diarrhée toutes les 2 à 3 heures. Elles sont glaireuses, afécales et nauséabondes.
On observe une diminution de leur intensité vers le 3ème jour, et leur disparition vers le 5ème-6ème jour. Dans les formes graves, elles peuvent persister jusqu'au 8ème-10ème jour.

— Les douleurs abdominales

Il s'agit de crampes épigastriques permanentes, souvent diffuses, dont l'intensité augmente lors des vomissements et des diarrhées. Elles persistent pendant toute la phase de syndrome gastro-entérique et s'arrêtent quelques heures après les diarrhées.

— La déshydratation

L'abondance des diarrhées et des vomissements est responsable, dès la 6ème heure, de signes de déshydratation avec pertes électrolytiques. Ces pertes liquidiennes s'accompagnent de signes non spécifiques mais fréquemment retrouvés :

- une asthénie musculaire généralisée marquée au début par une difficulté de mobilisation, puis par une véritable adynamie.
- une tachycardie, sensation de vertige, céphalées, crampes musculaires siégeant dans la région surale, tremblements des extrémités et sueurs profuses.

Ce tableau est également assorti de signes objectifs de déshydratation :

- sensation de soif intense
- sècheresse des muqueuses
- hyperthermie
- persistance du pli cutané
- hypotonie des globes oculaires
- oligurie
- hypotension artérielle.

III.2.2.2. Aspect biologique

Les perturbations biologiques apparaissent dès la 6ème heure et sont encore présentes après la 12ème heure. Elles sont liées aux désordres hydroélectrolytiques (Bichni, 1991 ; Lambert, 1993 ; Lambert et Larcan, 19789).

— Hémoconcentration

- Hématocrite supérieure à 50 %
  N = 40 à 54 % chez l'homme adulte
  N = 38 à 47 % chez la femme adulte
- Hyperprotidémie supérieure à 75 g/l
  N = 60 à 75 g/l.

— Ionogramme

- Hypokaliémie fréquente : K < 3 mmol/l
  N = 3,5 à 4,5 mmol/l
- Natrémie variable, souvent inférieure à 130 mmol/l
  mais parfois supérieure à 145 mmol/l ou normale
  N = 138 à 142 mmol/l
- Insuffisance rénale fonctionnelle avec hyperazotémie importante,
  hypercréatininémie modérée et natrémie basse
- Hyperglycémie.

— Numération formule sanguine

- Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles pouvant atteindre 20 G/l (6, 44, 45)
  N = 1,8 à 7 G/l chez l'adulte (Dorosz, 1994).

III.2.3. Phase parenchymateuse

Elle est marquée par l'atteinte hépatique dont la gravité est le facteur fondamental du pronostic. En effet, l'insuffisance hépatique grave est la seule cause de décès des intoxications phalloïdiennes en dehors des complications liées à l'hypovolémie.
L'atteinte rénale, d'apparition tardive, est inconstante et n'apparaît que dans les formes graves souvent mortelles.

III.2.3.1. L'hépatite toxique

Elle se manifeste au départ par une cytolyse précoce, constante et indispensable au diagnostic. Son début est peu spécifique et marqué par une augmentation de l'asthénie (Bichni, 1991).

III.2.3.1.1. Le syndrome de cytolyse

Il est caractérisé par une augmentation de toutes les enzymes des hépatocytes qu'elles soient cytoplasmiques, lysosomiales ou mitochondriales.
Cette élévation débute entre la 36ème et la 48ème heure, elle atteint son maximum ves le 4ème ou 5ème jour puis diminue jusqu'à une normalisation qui survient entre le 8ème et le 12ème jour.
L'augmentation des taux sériques de l'aspartate aminotransferase (ASAT) et de l'alanine aminotransférase (ALAT) est le critère de diagnostic et de surveillance de la cytolyse, comme pour toute hépatite toxique. Les dosages répétés lors de la phase décroissante montrent de petits pics successifs qui correspondraient au cycle entérohépatique de l'α-amanitine (Bichni, 1991).
L'élévation des autres enzymes : lactico-déshydrogénase (LDH), ornithine carbamyl transferase (OCT), sorbitol déshydrogénase (SDH) et guanases, n'a pas de valeur diagnostique mais apporte une confirmation de la cytolyse hépatique.
De même on retrouve tout le temps une augmentation du taux de fer sérique et de la vitamine B12 qui confirme ce processus cytolytique (Lambert et Larcan, 1989).

III.2.3.1.2. Le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire

Il est plus tardif que la cytolyse et se manifeste de manière inconstante. Le témoin biologique le plus fiable et le plus accessible est le temps de Quick (TQ) qui permet d'apprécier le déficit en facteurs prothrombiniques synthétisés par le foie. Le temps de Quick mesure l'activité du complexe formé par les facteurs II, V, VII et X de la coagulation (Christen et al., 1993).

Son allongement permet d'émettre un pronostic sur la gravité de l'intoxication (Olesen, 1990). Selon Lambert et Larcan (1989) on distingue en fonction du taux de prothrombine (TP) :

- formes bénignes si TP ≥ 80 %
- formes sévères si 50 % < TP < 80 %
- formes graves si TP ≤ 50 %.

Pour Floersheim (1987) les formes mortelles ont un taux de prothrombine inférieur ou égal à 10 %. Cependant il faut émettre des réserves car dès que le temps de Quick est inférieur à 25 % on prescrit du plasma frais congelé qui modifie les valeurs du complexe prothrombinique.

L'insuffisance hépatocellulaire est confirmée par des signes plus tardifs et moins sensibles : hypocholestérolémie et hypoalbuminémie.

Certains signes sont caractéristiques des formes graves :

- on observe une hyperammoniémie dans les formes graves avec encéphalopathie
- l'hypoglycémie, qui jadis était fréquente, est aujourd'hui exceptionnelle car les malades sont tous sous perfusion de sérum glucosé hypertonique
- la coagulopathie de consommation est une complication fréquente et redoutable des formes graves. Elle se manifeste par :
  - → une thrombopénie sévère
  - → une hypofibrinogénémie
  - → la présence de monomères solubles de fibrine
  - → la présence de produits de dégradation du fibrinogène (PDF)
  - → une diminution des facteurs V et VIII de la coagulation.

III.2.3.1.3. Le syndrome de rétention biliaire

La rétention biliaire est d'apparition tardive, elle est discrète et inconstante.

Une hyperbilirubinémie se manifeste au 4ème-5ème jour, est maximale vers le 7ème jour puis diminue progressivement jusqu'à atteindre la normalité entre le 15ème et le 21ème jour.

L'augmentation du taux sérique d'alphafœtoprotéine signe la régénération hépatique, cependant elle n'a pas de valeur pronostique (Lambert, 1993).

III.2.3.1.4. Manifestations cliniques

Elles sont tardives par rapport aux signes biologiques puisqu'elles apparaissent après 3 jours d'évolution. Après la phase gastro-entérique on note une petite accalmie puis les symptômes réapparaissent de manière aggravée surtout en ce qui

concerne l'asthénie intense généralisée. Le diagnostic précoce de l'hépatite toxique repose sur les signes biologiques et non pas sur les signes cliniques qui sont inconstants.

On note une hépatomégalie caractérisée par la rapidité de son installation, avec d'emblée un volume maximal ; elle est présente pendant 2 à 12 jours selon la gravité de l'intoxication.

On observe aussi :

- un subictère conjonctival
- des urines de couleur foncée
- prurit généralisé et décoloration des selles sont exceptionnels.

Après le 5ème jour apparaissent :

- des hémorragies digestives : méléna et parfois hématémèse
- ces hémorragies peuvent se généraliser : muqueuses oropharyngées, hémorragie méningée, hémothorax, hémopéritoine, purpura pétéchial, hématomes.
- dans les formes les plus graves on observe un encéphallopathie hépatique avec alternance de somnolence et de phases d'agitation psychomotrice, qui aboutit au coma profond. La mort survient entre le 7ème et le 20ème jour par collapsus cardiovasculaire (Lambert et Larcan, 1989).

III.2.3.2. L'atteinte rénale

Pour la plupart des auteurs il s'agit d'une insuffisance rénale fonctionnelle liée aux pertes hydroélectrolytiques provoquées par la gastro-entérite. Sans traitement, elle évolue vers une néphropathie tubulaire aiguë distale au 6ème jour. Pour d'autres auteurs il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë organique d'origine toxique. Ces néphropathies compliquent les formes graves avec apparition d'oligoanurie, hyperazotémie, hyperkaliémie, augmentation modérée de la créatininémie, acidose métabolique, natrémie, hématurie macroscopique et protéinurie modérée.

III.2.4. Les dérèglements endocriniens

Les études réalisées en 1987 par Kelner et Alexander sur 4 patients mettent en évidence un certain nombre de modifications endocriniennes.

— Dans cette étude, chez 3 patients on observe une augmentation du taux de calcitonine dans le sang alors qu'il y a une hypocalcémie. D'autre part le taux de parathormone est également augmenté.

L'hypocalcémie pourrait s'expliquer soit par les pertes en calcium liées aux diarrhées, soit par la destruction des ostéoclastes. Dans ce dernier cas, une hypocalcémie se

développerait secondairement à la destruction des ostéoclastes. Seules des études sur cultures cellulaires pourraient nous permettre d'élucider ce mécanisme.
Bien que les toxines inhibent la synthèse protéique, la parathyroïde produit de la parathormone en réponse au manque de calcium. Ainsi, l'augmentation de la parathormone serait une réponse physiologique à l'hypocalcémie, d'autant plus que la production de parathormone diminue quand le taux de calcium remonte.

— Après l'hyperglycémie initiale, les patients se retrouvent très vite en hypoglycémie avec une augmentation du taux d'insuline retrouvée chez les 4 patients. Celà suggère que l'hypoglycémie n'est peut être pas seulement secondaire mais également corrélée à l'élévation du taux d'insuline. On peut l'expliquer soit par une baisse de la clairance hépatique, soit par une réponse physiologique à l'hyperglycémie initiale, ou encore par un relargage de l'insuline du pancréas par un mécanisme toxique.

— Au niveau thyroïdien , il y a une diminution des taux de T3 et T4 probablement due à une baisse de l'activité de synthèse de la glande. On note de plus un blocage de la transformation de T4 en T3 au niveau périphérique. Le mécanisme de la diminution des hormones thyroïdiennes est mal connu, d'autrant plus que la TSH n'est pas modifiée (Kelner et Alexander, 1987).

III.3. Evolution et pronostic

L'idéal pour faire un pronostic serait de connaître la quantité de toxines ingérées, or ce paramètre est toujours inconnu. En effet les teneurs en toxines des champignons sont très variables selon leur état de maturité , la saison et le lieu de la cueillette. C'est la gravité de l'insuffisance hépatique, objectivée par le temps de Quick qui donne le meilleur pronostic.

III.3.1. Formes bénignes : TP ≥ 80 %

Les signes cliniques se limitent à une gastro-entérite avec cytolyse pendant 2 à 5 jours, sans signes d'insuffisance hépatocellulaire, associée à une asthénie et parfois à un subictère conjonctival et à une hépatomégalie. La guérison est obtenue en 3 à 5 jours.

III.3.2. Formes sévères : 50 % ≤ TP < 80 %

Les signes cliniques associent une gastro-entérite pendant 3 à 7 jours, une asthénie durant 15 à 21 jours et une cytolyse intense. Parfois il y a présence d'un subictère et d'une hépatomégalie, on note de manière exceptionnelle des hémorragies digestives. La guérison complète est obtenue en 15 à 21 jours.

III.3.3. Formes graves : TP < 50 %

Elles aboutissent soit vers la guérison totale en 4 à 8 semaines, soit vers le décès entre le 7ème et le 12ème jour.
L'insuffisance hépatique irréversible est toujours la cause du décès dans l'intoxication phalloïdienne en dehors des complications liées à l'hypovolémie. Son intensité constitue le seul critère pronostic, elle ne peut être précisée qu'à partir du 5ème jour après la consommation des champignons.
Après la guérison une asthénie résiduelle peut persister 6 à 13 mois (Lambert et Larcan, 1989 ; Olesen, 1990 ; Sicot, 1981).

III.3.4. Facteurs influençant le pronostic

III.3.4.1. L'enfant

L'intoxication phalloïdienne est très grave chez l'enfant de moins de 10 ans. Sur 205 cas d'intoxications en Europe entre 1971 et 1980 la mortalité était de 22,4 % avec cependant une grande différence entre les adultes et les enfants. Pour les enfants de moins de 10 ans la mortalité était de 51,3 % alors que chez les patients de plus de 10 ans elle était seulement de 16,5 %. Ceci est probablement lié au fait qu'adultes et enfants mangent à peu près les mêmes quantités de champignons, ainsi le rapport entre la quantité de toxines et le poids corporel est supérieur chez les enfants, d'où des intoxications plus graves.
De plus, il faut noter la plus grande sensibilité des enfants à la déshydratation (Floersheim, 1987).

III.3.4.2. La femme enceinte

D'après un cas recensé en Italie en 1981, il ne semble pas que les amanitines aient une incidence sur la grossesse. En effet une jeune femme de 21 ans enceinte de 7 mois s'est intoxiquée en consommant des amanites phalloïdes, son taux sérique d'α-amanitine était de 18,5 mg/ml par CLHP, par contre aucune amatoxine n'a été

détectée dans le liquide amniotique par les techniques CLHP et RIA. La patiente a mis son enfant au monde 2 mois plus tard, et celui-ci ne présentait aucune anomalie hépatique.
Ce cas suggère que l'α-amanitine ne traverse pas la barrière placentaire même pendant la phase aiguë de l'intoxication (Belliardo et al., 1983).

III.3.4.3. Influence de l'éthanol

Il semble que l'intoxication phalloïdienne est moins sévère chez les personnes qui ont consommé une boisson alcoolisée pendant le repas. Ceci a été vérifié par Floersheim et Bianchi en 1984 lors d'une étude sur des souris. Cela suggère que la prise d'alcool peut être considérée comme un facteur pronostic. Celà pourrait expliquer partiellement la plus forte mortalité chez les enfants, qui eux, ne consomment pas d'alcool (Floersheim, 1987). Selon Floersheim et Bianchi (1984) il semble que l'éthanol interfère avec les toxines en bloquant leur entrée dans les hépatocytes.

III.3.4.4. Les pathologies associées

Tout terrain de débilité assombrit le pronostic, c'est le cas chez le vieillard, l'insuffisant respiratoire et aussi chez les personnes ayant une pathologie cardiovasculaire (Bichni, 1991).

III.3.4.5. Autres

- grande susceptibilité individuelle
- plus la période de latence est courte, plus le pronostic est mauvais (Floersheim, 1987).

CHAPITRE IV

Le traitement des intoxications phalloïdiennes

IV.1. Généralités

Actuellement, il n'existe pas de traitement totalement efficace dans l'intoxication phalloïdienne. La lecture de quelques unes des très nombreuses publications relatives à ce sujet laisse une impression de débat conflictuel. Ce traitement repose sur un ensemble de mesures symptomatiques et physiopathologiques qui doivent être mises en œuvre dès que le diagnostic est évoqué.

Historiquement de nombreuses molécules ont été utilisées dont certaines ne sont fondées sur aucune base physiopathologique sérieuse. D'autres sont efficaces expérimentalement mais dans des conditions qui restent très différentes de l'intoxication humaine. Pour réaliser des études cliniques satisfaisantes, il faudrait un nombre suffisant de malades et la détermination des quantités exactes d'amanite ingérées, or ce sont deux conditions difficilement réalisables. Sur le plan expérimental, les animaux qui développent le syndrome phalloïdien le plus proche de l'intoxication humaine sont le chien et le cobaye, l'empoisonnement doit être fait avec des extraits totaux d'amanite phalloïde administrés par voie digestive. La transposition des résultats obtenus lors de l'expérimentation animale est très délicate à faire sur l'homme.

IV.2. Quelques étapes importantes

IV.2.1. L'organothérapie de Limousin

Ce traitement repose sur l'immunité digestive locale du lapin : le traitement consistait à protéger un chat contre l'empoisonnement phalloïdien par ingestion d'un mélange d'estomacs et de cervelles crus de lapins non lavés et fraîchement hâchés. Cette manière de neutraliser les toxines encore présentes dans le tube digestif est difficile à mettre en œuvre pour des raisons d'approvisionnement et de répulsion du malade vis-à-vis de ces aliments crus, d'autre part ce traitement devait intervenir très tôt après l'ingestion du repas toxique. Aujourd'hui il est reconnu que cette méthode n'a jamais été efficace et que son activité est totalement nulle (Bichni, 1991 ; Lauby, 1983).

IV.2.2. La rechloruration

En 1935 un médecin à Redon eut à traiter 9 religieuses victimes d'une intoxication phalloïdienne. Il essaya en premier lieu l'organothérapie de Limousin, pour celà il réquisitionna tous les clapiers du voisinage. Pour mettre en œuvre cette thérapie il lui fallait 7 lapins par patientes. A peine les estomacs et cervelles de lapin avalés, les religieuses vomissaient. Voyant qu'il ne pourrait pas avoir d'amélioration par cette méthode, il administra à ses patientes de l'eau froide additionnée de sel marin conformément à ce que faisaient les américains avec succès dans différentes formes de vomissements. L'effet a été presque immédiat et deux jours après la phase dangereuse était passée (Le Calvé, 1936).

IV.2.3. L'oxygénation hyperbare

L'utilisation de l'oxygénothérapie est le fait d'auteurs français. Floersheim montre dans son étude de 1984 sur des souris qu'un effet bénéfique se manifeste lorsque les souris reçoivent un mélange contenant 80 % d'oxygène et 20 % d'azote ainsi qu'un prétraitement avec de l'aspartate de zinc. Par contre, aucune efficacité n'est retrouvée lorsque les souris n'ont pas été prétraitées avec du zinc (Floersheim et al., 1984).

IV.2.4. Les apports glucosés

C'est Binet en 1936 qui fût le premier à insister sur l'importance de l'hypoglycémie et l'épuisement des réserves glycogéniques du foie dans les atteintes hépatiques graves. Il recommanda la prescription précoce de produits sucrés dans le but d'éviter la dégénérescence graisseuse du foie. L'effet bénéfique des apports glucosés a été confirmé par la suite par des études chez le chien mais surtout par son utilisation clinique (Bichni, 1991 ; Lambert et Larcan, 1989).

IV.2.5. Le traitement du Docteur Bastien

Médecin généraliste, le Docteur Bastien (1988) découvrit sa méthode de la manière suivante : le 12 août 1957, deux intoxiqués arrivèrent à l'hôpital de Remiremont avec de violentes diarrhées. Face à ces diarrhées fétides, le Docteur Bastien décide d'administrer des désinfectants et émet l'hypothèse du dysmicrobisme : "les toxines agissent indirectement et n'attaquent pas tout de suite le foie, ces toxines détruisent la flore intestinale en épargnant la vie des germes dangereux mais habituellement inoffensifs car peu nombreux, les toxines transforment une flore utile en une flore

agressive". Le Docteur Bastien insista sur la nécessité d'une réanimation hydroélectrolytique et par analogie avec les gastroentérites liées à la prise de certains traitements antibiotiques, il compléta le traitement par une polyvitaminothérapie.

Conforté dans son idée de dysmicrobisme intestinal par le taux de survie de 100 % des 19 patients qu'il eût à traiter en 1963, 1965, 1967 et 1969, le Docteur Bastien fit part de ses réflexions au professeur Larcan qui l'encouragea à les publier, ce qui fut fait en mai 1970.

Devant l'indifférence générale face à son traitement, le Docteur Bastien décide un auto empoisonnement par une amanite phalloïde de la taille d'un oeuf de poule. Il la lava, la hacha et la mangea crue ; ceci lui valu une hépatite sévère mais il y survécut. Il rédigea par la suite un article en exposant ses impressions personnelles, sensation de fatigue, selles liquides, brûlures intestinales. En un mois il est rétabli. Il faut noter que le Docteur Bastien s'est prémédiqué un jour avant le repas de champignons, ce qui n'est pas réalisable dans les cas d'intoxications accidentelles ; d'autre part, les champignons sont consommés cuits la plupart du temps et non pas crus.

En 1974, devant la survenue de nouveaux décès par amanite phalloïde ainsi que les insinuations mettant en doute la réalité de son empoisonnement le Docteur Bastien fit une seconde expérience. Il mangea 4 amanites phalloïdes cuites en présence d'un huissier de justice et de deux journalistes. Ici encore, il n'est pas dans les conditions réelles de l'intoxication puisqu'il a effectué une prémédication la veille. Douze heures trente après le repas de champignons, la diarrhée est apparue. Le docteur Bastien a été hospitalisé à Nancy dans le service du Professeur Larcan où il a reçu son traitement. Pendant son hospitalisation, les transaminases n'augmentèrent jamais.

En 1977, le Docteur Bastien tente de vaincre le septicisme du Professeur Faulstich par une troisième tentative d'empoisonnement, mais les autorités allemandes le lui interdisent.

En 1981, toujours dans le but de faire reconnaître et admettre son protocole, le Docteur Bastien fit son troisième auto-empoisonnement. Il mangea 72 g d'amanite phalloïde, 8 heures plus tard, les premiers symptômes de l'intoxication sont apparus. Son traitement fut le suivant :

— 1 g de vitamine C en intraveineuse
— 400 mg d'Ercéfuryl® per os
— 500 mg de néomycine per os.

Ce traitement est renouvelé toutes les 8 heures pendant trois jours. Deux jours plus tard, une hépatite s'est révélée, puis l'intoxication a regressée comme les autres fois. Cette fois-ci, le Docteur Bastien ne s'était pas prémédiqué comme il l'avait fait les deux fois précédentes, ce qui prouve bien l'efficacité de son traitement. Il souligne que son traitement n'est ni coûteux, ni dangereux et ne contre indique pas l'addition de tous les autres traitements.

En 1980, un cas d'empoisonnement familial confirmé par un mycologue est recensé. Il s'agit d'une mère et de ses deux filles. Dix sept heures trente après le repas toxique, elles ont été admises à l'hôpital local où elles ont été traitées par le protocole Bastien pendant 4 jours. Le premier jour, elles ont reçu du métoclopramide pour lutter contre les vomissements, les désordres hydroélectrolytiques étaient corrigés. L'issue a été favorable sans complication. Ainsi, il semble que le traitement du Docteur Bastien soit efficace s'il est mis en œuvre dès l'apparition des symptômes digestifs (Dumont et al., 1981).

Le protocole exact du traitement du Docteur Bastien est le suivant : "trois fois par jour pendant deux jours, faire une injection intraveineuse de 1 g de vitamine C et faire absorber deux gélules de nifuroxazide (Bacifurane® ou Ercéfuryl®) et deux comprimés de néomycine" (Bastien, 1988). Il semble cependant qu'il soit difficile de faire la part des choses en ce qui concerne l'efficacité réelle du traitement du Docteur Bastien, mais il faut souligner que ce médecin qui avait le courage de ses opinions a toujours avancé l'importance de la précocité des soins et la nécessité d'une rééquilibration hydroélectrolytique (Bichni, 1991 ; De Marteleire, 1991).

IV.2.6. Essais d'immunothérapie

Une première tentative d'immunothérapie avait déjà été réalisée au début de notre siècle pour antagoniser la toxicité des amanites phalloïdes. En ce temps là, il fallait immuniser un cheval avec des extraits crus d'amanites phalloïde, le sérum obtenu était utilisé pour neutraliser les toxines chez le lapin et la souris. Cependant, l'efficacité de ce sérum n'a jamais été prouvée (Bichni, 1991).

Une étude a montré que l'utilisation d'anticorps antiamanitine entraînait une protection partielle contre la toxicité des amatoxines *in vitro* sur culture de cellules. Le mécanisme serait une réduction de l'entrée des amatoxines dans les cellules, cependant il semble que des complexes anticorps-amatoxine aient été internalisés par endocytose et que l'amatoxine libre ait été relachée dans la cellule, ceci explique que la protection ne soit que partielle.

Faulstich rapporte que des anticorps polyclonaux anti amatoxine administrés à des souris après injection intra-péritonéale d'une dose d'amatoxine égale à la DL 50 entraîne une augmentation de la toxicité des amatoxines par un facteur 1,9 (Chen et al., 1993).

Faulstich et ses collaborateurs devant le succès obtenu par l'utilisation des fragments Fab d'anticorps monoclonaux dans le traitement d'intoxications médicamenteuses volontaires par digitaliques, ont entrepris des recherches dans ce sens pour neutraliser l'α–amanitine.

Il semble que les amatoxines natives soient très peu immunogènes, pour obtenir des anticorps, il faut conjuguer l'amanitine à une glycoprotéine porteuse. Il faut noter que l'utilisation de ces complexes est très toxique pour les animaux. Les anticorps nécessaires à l'étude de Faulstich sont obtenus chez le lapin puis testés chez la souris. Il utilise des anticorps monoclonaux IgG 2a et leur fraction Fab après avoir vérifié leur affinité pour une amatoxine tritiée, la [^{3}H]-6'-O-méthyl-déhydroxyméthyl-α-amanitine.

La DL 50 de l'α-amanitine chez les souris témoins est de 0,75 mg/kg lorsque la toxine est administrée en intra-péritonéal, les animaux meurent d'une destruction du foie à partir du troisième jour. Lorsque les souris sont traitées par les anticorps monoclonaux ou par le Fab après avoir reçu une dose d'α-amanitine égale à la DL 50, tous les animaux meurent, certains même plus tôt que les témoins. Celà suggère que l'on obtient un accroissement de la toxicité des α-amanitines. En effet, avec les anticorps monoclonaux IgG 2a, la DL 50 est de 0,39 mg/kg donc deux fois plus faible, et avec les fragments Fab, elle est de 0,015 mg/kg soit cinquante fois plus faible qu'avec les amanitines seules. Ces résultats sont reportés dans le tableau suivant :

	DL 50	Augmentation de toxicité
α-amanitines seules	0,75 mg/kg	
α-amanitines + IgG 2a	0,39 mg/kg	x 2
α-amanitines + Fab	0,015 mg/kg	x 50

L'étude des foies et des reins de ces animaux montre des hépatocytes normaux et des lésions nucléaires considérables et typiques des amatoxines au niveau des cellules du tube contourné proximal du rein.

Ainsi les amatoxines, en présence de leurs anticorps spécifiques ou de leurs fragments Fab, changent de cellules cibles ; il semble que l'importance du taux de filtration glomérulaire suivi d'une réabsorption dans les tubules soit la cause principale de cet accroissement de toxicité des amanitines au niveau du rein, c'est pourquoi les fragments Fab qui ont un taux de filtration supérieur aux IgG 2a sont plus toxiques.

En conclusion, ces résultats prouvent qu'il est impossible d'utiliser l'immunothérapie dans le traitement de l'intoxication phalloïdienne chez l'homme. Cependant, cette notion de changement de cellule cible fait naître des espoirs au niveau de la recherche expérimentale, puisqu'elle montre qu'il est possible de diriger la toxicité des amatoxines contre des populations cellulaires bien définies (Faulstich et al., 1988). Cette notion pourrait être bien utile pour soigner certaines tumeurs. Bermbach, en 1990, a combiné l'amatoxine avec une autre molécule ce qui lui a permis de diriger sélectivement ce complexe sur des cellules tumorales dont il a inhibé la croissance. Cette expérimentation, qui a eu lieu chez la souris, a montré que l'amatoxine permet de réduire de 80 fois la quantité de substance nécessaire pour inhiber la croissance de la tumeur (Wieland et Faulstich, 1991).

IV.3. Les différents aspects du traitement

IV.3.1. La réanimation symptomatique

Son utilité est reconnue de manière unanime. Une des preuves de son efficacité est l'évolution du taux de mortalité des intoxications phalloïdiennes humaines qui était de 50 % sur l'ensemble des observations publiées avant 1965, qui est passé à 22,4 % dans la série de Floersheim entre 1971 et 1980, et qui est de 12 % dans la série de Lambert et Larcan entre 1971 et 1985.

Correction des troubles hydroélectrolytiques

L'intensité du syndrome gastro-entérique initial impose l'hospitalisation dans un service de réanimation où sera mis en place le plus rapidement possible une correction des pertes hydroélectrolytiques. Cette compensation se fait grâce à une ou plusieurs voies veineuses. Au départ, elle est surtout représentée par la perfusion de sérum bicarbonaté et de plasma congelé en cas de collapsus. La réanimation doit être guidée par la mesure des pertes digestives, la surveillance de la diurèse, de la pression artérielle, la répétition de bilans électrolytiques, et la surveillance des signes

cliniques de réhydratation, ceci dans le but d'obtenir le plus rapidement possible la rééquilibration hydroélectrolytique et de prévenir toute surcharge. Selon Lambert et Larcan (1989) les quantités de liquide nécessaires varient entre 6 et 12 litres par 24 heures avec 160 à 400 mEq de sodium, 120 à 300 mEq de potassium et 340 à 850 mEq de chlore. La moitié des apports seront perfusés dans les 4 à 6 premières heures, le reste plus lentement sur les 18 heures suivantes.

Une surveillance étroite est nécessaire tant sur les plans clinique, hémodynamique, que biologique, pour ne pas amputer les chances d'un malade qui aura probablement à faire face à une insuffisance hépatique sévère. La correction d'une hypotension artérielle ou d'une acidose métabolique doit être obtenue en moins de 6 heures, celle de la fréquence cardiaque en moins de 24 heures et de l'insuffisance rénale fonctionnelle en moins de 48 heures. L'apport glucosé doit être systématique pour prévenir les accidents d'hypoglycémie surtout fréquents chez le jeune enfant.

L'alimentation parentérale est poursuivie pendant toute la durée des troubles digestifs. Les vomissements peuvent être traités par des antiémétiques en intraveineuse type métoclopramide à la base de 20 à 40 mg/jour. Ces antiémétiques n'ont qu'une efficacité partielle mais permettent de réduire la fréquence ou l'importance des vomissements.

Lambert et Larcan, s'appuyant sur leur série de 83 patients dans laquelle les évolutions graves ou mortelles sont significativement plus fréquentes chez les malades admis avec des signes importants de déshydratation, estiment que la précocité de mise en œuvre de la réanimation symptomatique est un facteur pronostique non négligeable.

IV.3.2. Evacuation et épuration

Les techniques d'évacuation qui avaient été abandonnées, il y a une vingtaine d'années en raison de la longueur de la période d'incubation, ont été réintroduites récemment à la suite des études toxicocinétiques (Sicot, 1981).

IV.3.2.1. Lavage gastrique et intestinal

Sicot (1981) recommande un lavage gastrique et intestinal dans les 12 heures suivant l'ingestion du repas toxique, suivi de l'administration de charbon activé. Des toxines ont été trouvées dans les liquides de lavage à la 24ème et à la 36 ème heure après l'ingestion. Ceci est lié au cycle entérohépatique des amatoxines. Le lavage

gastrique additionné de charbon activé est une méthode simple pouvant être mise en oeuvre avant le début des symptômes en cas d'intoxication patente.

IV.3.2.2. Le respect des diarrhées

Le respect des diarrhées est impératif car on retrouve dans les selles de fortes concentrations d'amanitines qui n'auraient pas été absorbées au niveau gastro-intestinal (Jaeger et al., 1993).

IV.3.2.3. Interruption du cycle entérohépatique

L'interruption du cycle entérohépatique serait en théorie une méthode très efficace. En effet, 48 heures après l'ingestion des champignons, on trouve encore une quantité significative de toxines dans le liquide gastroduodénal. En pratique, cette méthode est peu réalisable en raison du manque de tolérance des patients vis-à-vis de la sonde d'aspiration. En revanche, l'utilisation d'adsorbants tels que le charbon activé est une méthode moins invasive donc plus facilement réalisable. Il a été montré que le charbon activé fixe *in vitro* les amatoxines en solutions aqueuse et protéique. Son utilisation à des doses de 30 g répétées toutes les 4 à 6 heures semble être bénéfique (Lambert et Larcan, 1989 ; Parish et Doering, 1986).

IV.3.2.4. Stimulation de l'élimination rénale

L'élimination rénale est spontanément importante au cours des premiers jours de l'intoxication en raison des perfusions de solutés isotoniques et d'électrolytes administrés aux patients.

Dans une étude expérimentale de Lambert et Larcan (1989), des souris traitées par une association comportant le protocole du Docteur Bastien, la pénicilline et la spironolactone, la mortalité passait de 80 à 20 %. Les contrôles à postériori ont montré qu'il s'agissait d'une intoxication mixte par l'alcool et les toxines phalloïdiennes rendant les conclusions difficiles ou erronnées. En effet, les animaux avaient été intoxiqués par une solution alcoolique d'extraits d'amanite phalloïde.

Lambert et Larcan ont conclu que la spironolactone qui était intégrée dans ce protocole ne répond pas aux critères expérimentaux d'efficacité actuellement reconnus.

IV.3.2.5. Les épurations extra-rénales

Au cours des 20 dernières années, l'exsanguinotransfusion, la dialyse péritonéale, l'hémodialyse, les échanges plasmatiques et plus récemment les hémoperfusions sur colonne de charbon ou de résine amberlite ont été utilisés au cours des intoxications dans le but d'éliminer les toxines. L'efficacité de ces méthodes a été affirmée dans de nombreuses publications sur l'absence de mortalité ou son faible taux dans les séries importantes (Lambert et Larcan, 1989). Ainsi dans la série de 47 cas de Costantino (Costantino et Damia, 1977), l'exsanguinotransfusion, la dialyse péritonéale et la plasmaphérèse sont étudiées, le taux de mortalité est de 14,8 %, il conclue en conseillant de réserver la plasmaphérèse aux cas présentant un risque élevé et de soumettre les autres patients à une dialyse péritonéale.

Dans la série de Foersheim (1987), les procédures d'épuration extra rénales étaient associées à un faible taux de survie. Il souligne que ces méthodes sont invasives et qu'il n'y a pas de corrélation entre les concentrations plasmatiques de toxines et l'issue des intoxications, ceci laisse penser que ces méthodes sont bien hasardeuses. Cependant, si un médecin choisit ces procédures, il devra les employer dans les 48 heures suivant le repas et tant que les amatoxines sont détectées dans le sérum.

En conclusion, si ces techniques sont très efficaces *in vitro*, elles apparaissent peu efficace *in vivo,* car les concentrations extrêmement faibles d'amanitines retrouvées dans le plasma des malades 36 heures après le repas toxique ne permettent en aucun cas une épuration importante des toxines (Lambert et Larcan, 1989).

IV.3.3. La chimiothérapie

IV.3.3.1. Les glucocorticoïdes et le cytochrome C

Quelques études réalisées sur la souris blanche suggéraient que les glucocorticoïdes et le cytochrome C avaient une action préventive et protective en cas d'administration de doses létales d'amatoxines.

Cependant, une étude réalisée sur le chien, qui est un modèle plus proche, ne montre pas d'amélioration de l'état de l'animal après ingestion d'une dose létale de champignons. Les traitements ont non seulement été insuffisants mais en plus ils ont assombri la symptomatologie. Actuellement, il est reconnu que le cytochrome C et

les corticoïdes aggravent les signes biologiques et sont responsables d'une augmentation de la mortalité (Floersheim, 1987).

IV.3.3.2. L'acide thioctique

L'acide thioctique a commencé à être utilisé dans le traitement des intoxications phalloïdiennes en 1959 (Mc Clain et al., 1989). Il fallait administrer en intraveineuse lente 50 à 150 mg d'acide thioctique dilué dans 1 litre de sérum glucosé à 5 % toutes les 6 heures. Le traitement devait se poursuivre pendant deux semaines. L'acide thioctique étant hypoglycémiant, il fallait surveiller la glycémie. Bien que la première impression fût favorable, aucun contrôle adéquat n'a été effectué pour vérifier son efficacité. Une étude réalisée par Floersheim en 1982 sur 205 cas montre que l'administration d'acide thioctique aux patients intoxiqués s'accompagne plus souvent d'une issue fatale que lorsque les malades sont traités sans ce produit, ainsi il semble que l'acide thioctique accroît la mortalité par intoxication phalloïdienne (Floersheim, 1987).

Expérimentalement, cet acide est totalement inefficace dans l'intoxication des souris et des chiens. Il semble ne pas y avoir de raisons pour poursuivre l'utilisation de l'acide thioctique dans le traitement des intoxications phalloïdiennes chez l'homme (Floersheim, 1987 ; Micromedex, 1994 , Paydas et al., 1990).

IV.3.3.3. La pénicilline G

L'introduction de la pénicilline dans le traitement de l'empoisonnement par amanite phalloïde est basée sur la découverte expérimentale que différents agents antibactériens tels que la benzylpénicilline, le sulfaméthoxazole, le chloramphénicol et la rifamycine protègent les souris et les rats contre des doses létales d'extraits d'amanite phalloïde ou d'α-amanitine. Une étude réalisée sur des chiens ayant ingéré des doses létales de champignons montre un effet curatif de la part de la benzylpénicilline. Floersheim (1987) précise que dans son étude rétrospective sur 205 cas l'analyse a montré que l'administration de cette molécule était significativement associée à la survie des patients. Il note qu'il faut utiliser des doses de 300 à 1000 UI/kg/j qui sont beaucoup plus efficaces que des doses inférieures à 300 UI/kg/j.

Entre les différentes théories avancées pour expliquer les effets de la pénicilline G, l'une semble plus probable : la benzylpénicilline se lierait à l'acide gamma aminobutyrique. En effet, dans les atteintes hépatiques liées à l'amanite phalloïde, ce

neuromédiateur serait insuffisament métabolisé d'où son augmentation dans le plasma et la sévère encéphalopathie qui s'en suit. Ainsi, l'administration orale de pénicilline, en stérilisant la flore intestinale, diminuerait la production de ce neuromédiateur (Bourgeois et al., 1992).

Il semble qu'en dépit d'évidences statistiques, le nombre de survivants traités par pénicilline G ne soit pas aussi haut qu'il devrait être, ceci car les effets bénéfiques de cette molécule sont souvent contrebalancés par des traitements concomittants incluant l'acide thioctique et l'hémodialyse, qui eux, semblent réduire le pronostic. Ce fait peut être illustré par le cas suivant. En septembre 1985, deux touristes voyageant en Suisse ont consommé un repas de 500 g de champignons qu'ils avaient ramassés, dans la cueillette se trouvaient des amanites phalloïdes. Sept heures plus tard, ils ont eu de sévères douleurs abdominales, des vomissements et des diarrhées. Lorsqu'ils sont arrivés à l'hôpital, 17 heures après le repas, le diagnostic de l'intoxication phalloïdienne était posé. Le traitement consistait en une injection IV de benzylpénicilline et de silibinine avec en plus une hémoperfusion, de la dexaméthasone et une diurèse forcée. Les deux personnes sont décédées au bout de 5 jours. Il semble que ce soit l'addition de glucocorticoïdes qui ait compromis les chances de survie des deux patients. Cependant, il ne faut pas perdre de vue qu'aucun traitement n'est efficace contre l'intoxication phalloïdienne à partir d'un certain seuil (Floersheim, 1987).

IV.3.3.4. La ceftazidine

En 1989, Daoudal et al . à Vesoul, ont traité 6 hépatites phalloïdiennes par l'association ceftazidine-silymarine. Ils ont transposé le mode d'action de la pénicilline à la ceftazidine. Le fait que les céphalosporines et leurs produits de dégradation soient plus actifs que la pénicilline les a conduit à utiliser la ceftazidine (Fortum®).

L'essai a été réalisé sur 6 malades intoxiqués par amanite phalloïde. Le diagnostic est affirmé dans les six cas par la survenue retardée de troubles digestifs, l'identification des champignons et les dosages d'α-amanitine dans le sang et les urines. Les doses de Fortum® utilisées sont considérables : 30 g/24 h à raison de 2,5 g en IV directe toutes les 2 heures. Aucun malade n'est décédé, ce qui n'a aucune signification. En effet, le mode d'action invoqué de la pénicilline dans les syndromes phalloïdiens, n'est qu'une hypothèse et rien ne prouve que la ceftazidine ait une efficacité quelconque. Il semble regrettable que ce traitement directement appliqué à des malades n'ait pas été précédé d'une expérimentation animale. D'autre

part, l'évaluation de cette thérapeutique par rapport à la pénicilline mériterait d'être poursuivie sur une série plus importante (Daoudal et al., 1989).

IV.3.3.5. La D penicillamine

La D pénicillamine, étant un produit d'hydrolyse de la pénicilline, a été testée sur des souris suite à une suggestion du Docteur Weiner de Munich. L'expérience a montré que la survie de souris ayant reçu un prétraitement de 100 mg/kg 15 heures avant l'ingestion de 137,5 mg/kg d'extraits d'amanites phalloïdes passait de 13 % à 50 %.

En revanche, lorsque les souris sont traitées 1 heure après l'intoxication avec une dose de 30 mg/kg ou 15 heures avant avec une dose de 1000 mg/kg le taux de survie n'était pas amélioré.

Cette molécule qui n'a jamais été testée ni sur le chien ni sur l'homme ne semble pas avoir beaucoup d'intérêt (Floersheim et al., 1984).

IV.3.3.6. La silymarine

La silymarine est un mélange de flavonoïdes isolés du chardon marie (*Silybum marianum*). C'est principalement dans les fruits que l'on isole ces flavonoïdes. La silymarine est un mélange de plusieurs isomères dont :

— la silibinine
— la silydianine
— la silycristine.

Le principe actif est la silibinine qui a une action très importante contre les effets de plusieurs hépatotoxines. Son action antitoxique préventive et curative a été démontrée dans de nombreuses intoxications expérimentales : tétrachlorure de carbone, thioacétamide, alcool éthylique, phalloïdine, amanitine et extraits phalloïdiens chez les souris, les rats et les chiens.

La silibinine agirait en inhibant l'absorption intestinale, le cycle entérohépatique et la pénétration intra hépatocytaire des α-amanitines. Elle augmenterait aussi la synthèse de l'ARN ribosomal dans le foie de rat (Lambert et Larcan, 1989 ; Parish et Doering, 1986).

Une expérimentation animale réalisée sur des souris montre que l'activité sur l'intoxication n'est pas proportionnelle aux doses utilisées et est d'autant plus efficace que le produit est administré précocément après l'intoxication. Dans cette étude,

l'administration de silymarine entraîne une nette réduction de la mortalité (Lamarche et al., 1979).

Dans la série de Floersheim (1987) sur 205 observations, 16 malades qui avaient été traités par silymarine ont survécus. Par contre dans la série de Lambert et Larcan (1989), sur 7 malades traités par silymarine, 3 sont décédés. En outre, il faut se rappeler que les 6 patients traités et guéris à Vesoul par ceftazidine l'était également par silymarine (Daoudal et al., 1989). Floersheim (1987) souligne que plus la silymarine est administrée tôt après l'ingestion du repas toxique, meilleure sera l'issue ; il pense qu'une administration précoce dans les 48 heures à des doses de 20 à 50 mg/kg/j est une bonne mesure prophylactique contre de sévères atteintes hépatiques.

D'autre part, il semble que l'association pénicilline-silymarine aboutisse à une potentialisation de leurs effets respectifs. Ainsi, ces deux molécules peuvent être incluses dans un protocole thérapeutique (Vesconi et al., 1985).

La silymarine est disponible dans une spécialité : le Légalon®. Seul le Légalon® par voie orale est disponible en France, mais le laboratoire Roger Bellon procure gratuitement aux services hospitaliers ou aux centres anti-poison qui lui en font la demande du Légalon® injectable. Celui-ci sera administré en IV à raison de 20 mg/kg/j réparti en 4 injections de 2 heures. Ce traitement doit être mis en place le plus tôt possible (De Marteleire, 1991).

IV.3.3.7. La N-acétyl cystéine

Le parallèle entre la toxicité hépatique de l'acétaminophène et celle de l'α-amanitine a suggéré aux chercheurs que la N-acétyl cystéine, qui est un antidote de l'acétaminophène, pourrait avoir une action dans les intoxications phalloïdiennes. Cependant, l'étude expérimentale conduite sur des souris n'a pas été concluante, au contraire, les auteurs ont conclu qu'aucun effet bénéfique n'était apporté dans le traitement de l'intoxication phalloïdienne par la N-acétyl cystéine (Schneider et al., 1992).

En revanche, le résumé des communications du XXXIème congré de la Société de Toxicologie Clinique (Butera et al., 1993) fait état d'une étude réalisée sur 86 personnes qui ont été traitées avec un protocole associant au traitement symptomatique et évacuateur du tube digestif, l'épuration rénale et l'administration de la N-acétyl cystéine à doses élevées jusqu'à normalisation du bilan hépatique. La

comparaison de cette série avec celles de la littérature de même gravité n'ayant pas recours à l'emploi de la N-acétyl cystéine, met en évidence une réduction de la mortalité. Ce protocole permet aussi d'affirmer la sureté de l'emploi prolongé de fortes doses de N-acétyl cystéine et l'absence d'effets secondaires.

IV.3.4. Traitement de l'atteinte hépatique

IV.3.4.1. Compensation du déficit en facteurs hépatiques de la coagulation

Lambert et Larcan (1989) estiment qu'il faut remplacer les facteurs qui ne sont plus synthétisés lorsque l'insuffisance hépatocellulaire est très sévère. Pour celà, ils proposent la transfusion de plasma frais congelé et éventuellement de concentrés de fibrinogène de manière à maintenir un taux de prothrombine supérieur à 30 %, et celui du fibrinogène supérieur à 2 g/l.

Sicot (1981), lui prône l'abstention thérapeutique devant les anomalies biologiques de l'hémostase même intenses avec un taux de prothrombine inférieur à 10 % sans signes cliniques. Il invoque la complexité des mécanismes mis en jeu et la possibilité d'une guérison spontanée.

IV.3.4.2. Prévention de l'hypoglycémie

L'hypoglycémie est une complication rendue moins fréquente par l'emploi systématique, dès le début de la phase d'agression, de solutions glucosées modérément hypertoniques. Cependant, il faut se méfier de cette complication chez l'enfant où elle est plus fréquente.

Cet apport permet aussi d'assurer l'alimentation parentérale indispensable en raison de l'intolérance gastrique et de l'état d'hypercatabolisme associé à l'insuffisance hépatique aiguë. Cette alimentation doit apporter 40 à 50 Kcal/kg/j ainsi que 0,15 à 0,25 g d'azote/kg/j (Lambert, 1993).

IV.3.4.3. Correction et prévention de l'hyperammoniémie

Lambert et Larcan (1989) préconisent l'administration entérale de lactulose à la dose initiale de 30 g deux fois par jour qui peut être augmentée jusqu'à 180 g par jour, ainsi que des antibiotiques à action locale type néomycine à la dose de 150 mg par jour en trois prises.

IV.3.4.4. Les hémorragies éventuelles

Les hémorragies digestives peuvent être prévenues par l'administration per os d'anti-acides et par voie intraveineuse d'inhibiteurs des récepteurs H_2 de l'histamine type cimétidine et ranitidine.

Les hémorragies sont compensées par transfusion de sang frais ou de culots globulaires (Lambert et Larcan, 1989).

IV.3.4.5. Traitement de l'encéphalopathie hépatique

A ce stade, des mesures supplémentaires sont mises en œuvre. La prévention de l'hypoxie est réalisée soit par oxygénothérapie au masque soit par ventilation assistée lorsque le patient est dans le coma. L'œdème cérébral, qui serait responsable de la moitié des décès à ce stade, n'a pas une origine bien définie. Son traitement est basé sur le maintien d'une oxygénation cérébrale satisfaisante par ventilation assistée, ainsi que sur une restriction hydrique contrôlée. Selon certains auteurs, c'est l'épuration des moyennes molécules responsables de l'encéphalopathie hépatique par hémoperfusion sur colonne de charbon ou de résine amberlite qui expliquerait les guérisons des intoxications phalloïdiennes traitées au stade de coma hépatique.

Dans la série de Lambert et Larcan, sur 13 malades en état de coma hépatique de stade III, les 8 qui ont été traités par hémodialyse sur membrane de polyacrylonitrile ont évolués vers la guérison alors que les 5 malades n'ayant pas été épurés ont évolués vers le décès. Cependant, ces résultats ne sont pas significatifs et sont très discutés en raison du manque d'étude à ce propos et des complications pouvant survenir lors de ces techniques (Lambert, 1993 ; Lambert et Larcan, 1989).

IV.3.4.6. La transplantation hépatique

La transplantation hépatique a fait naître des espoirs considérables dans le traitement des nécroses aiguës et massives du foie d'origine phalloïdienne. A l'heure actuelle, plusieurs greffes ont été réalisées avec succès.

La première a été réalisée en 1983 (De Marteleire, 1991) chez une fillette de 3 ans à Sacramento suite à une intoxication phalloïdienne. Malgré une réanimation symptomatique et une administration de charbon activé, une encéphalopathie

débutante la fit admettre dans une unité de soins intensifs où un choc septique apparut. Devant l'aggravation de l'état de la fillette qui se trouvait en coma de stade III, une épuration sur colonne a été entreprise puis interrompue en raison de sévères troubles hémodynamiques. Une recherche de donneur fut alors entreprise. Cinq jours après le repas toxique l'enfant subit la greffe. Une lobectomie fut ensuite nécessaire en raison de l'infection du greffon. Mais malgré toutes ces complications, la fonction hépatique de la fillette est redevenue normale et les désordres neurologiques ont peu à peu régressé.

Cette greffe est un succès remarquable en regard des conditions difficiles dans lesquelles elle a été réalisée : choc septique, insuffisance rénale, infection du greffon, et difficulté de trouver un donneur en si peu de temps.

A Strasbourg, en 1988 (Boudjema et al., 1989), une autre enfant âgée de 26 mois, de groupe sanguin A, a subit une transplantation hépatique. Elle a été hospitalisée trois jours après l'ingestion de champignons pour encéphalopathie aiguë non fébrile et insuffisance hépatocellulaire sévère, associées à une cytolyse intense. La gravité de ce syndrome phalloïdien fait poser immédiatement l'indication de greffe hépatique qui sera réalisée avec un greffon adulte de groupe sanguin O, 20 heures plus tard. L'évolution post opératoire est simple. Au 10ème jour survient un épisode de rejet aigu traité avec succès par trois bolus de corticoïdes. Un mois plus tard, l'enfant quitte le service.

Il est licite dans ce contexte d'urgence de transgresser les règles de compatibilité des groupes ABO. De même, lorsqu'il s'agit d'un enfant, le recours à un greffon adulte peut s'imposer nécessitant alors une réduction, mais simplifiant considérablement la recherche d'un donneur.

Une femme âgée de 49 ans a été hospitalisée 4 jours après un repas d'amanites en état de collapsus et de coma de stade IV. L'indication de transplantation a été immédiatement posée et un greffon a été trouvé dans les 12 heures. Les suites de la greffe ont été simples, une conscience normale est apparue au bout de 48 heures et les examens biologiques hépatiques se sont normalisés en quelques jours. La malade a quitté le service 3 semaines plus tard en excellent état (Pouyet et al., 1991).

Ce traitement substitutif radical se heurte encore aujourd'hui à de sérieuses difficultés. Le problème crucial est celui de la certitude de l'irréversibilité de l'insuffisance hépatique.

Selon Castiella et al. (1993), la transplantation doit devenir la doctrine du traitement des formes les plus graves ; en effet, les auteurs signalent que cette intoxication est mortelle si il y a une atteinte hépatique sévère, et qu'en cas d'encéphalopathie hépatique discrète il faudrait se baser sur les altérations majeures de la coagulation, et sur les altérations métaboliques importantes pour poser l'indication d'une greffe hépatique avant d'observer des signes d'encéphalopathie sévère. Cependant, deux cas publiés montrent une normalisation de la fonction hépatique malgré un TP effondré et pour l'un des deux patients, une encéphalopathie de stade II. D'autre part, en France, durant la période où deux malades ont été greffés avec succès, 15 personnes sont décédées. On peut supposer que ces 15 malades n'ont pas tous été proposés pour une greffe hépatique et qu'ils ont subi un traitement conventionnel.

Ceci montre que l'indication de transplantation du foie en cas d'intoxication phalloïdienne sévère est encore actuellement soumise à controverse.

IV.4. Le protocole du CHU de Nancy

Ce protocole est à appliquer à tout malade victime d'une intoxication phalloïdienne diagnostiquée de façon certaine par la reconnaissance des espèces, ou simplement soupçonnée par la survenue dans un délai supérieur à 6 heures d'un syndrome gastroentérique sévère. Ces malades doivent être hospitalisés dans un service de réanimation le plus tôt possible.

IV.4.1. Traitement de la phase initiale d'agression

Ce protocole préconise une réhydratation massive par une ou plusieurs voies veineuses dont une centrale afin de surveiller la pression veineuse centrale. Cette réhydratation doit être débutée dès l'entrée du malade. En premier lieu, il faut administrer des débits rapides de substituts de plasma type Plasmagel® ou Plasmion® jusqu'à normalisation de la pression artérielle et de la pression veineuse centrale ; puis du sérum glucosé isotonique avec

4 g de NaCl/l
4 g de KCl/l
0,5 g de $CaCl_2$/l.

La quantité à perfuser varie selon l'état clinique, mais en général 6 à 12 l sont nécessaires pour les premières 24 heures. On peut aussi associer des solutés de bicarbonates de 14 ou 42 ‰ selon les perturbations de l'équilibre acido-basique.

Cette correction des signes de déshydratation et d'insuffisance rénale fonctionnelle doit être obtenue en 48 heures au maximum.

Dans les jours suivants, il faut poursuivre le programme de perfusion d'une part pour compenser les pertes digestives, d'autre part pour assurer une nutrition parentérale apportant au minimum 2000 à 2500 calories et 12 à 15 g d'azote.

IV.4.2. Traitement à visée physiopathologique

Le protocole de Nancy indique qu'il doit être entrepris dès que l'équilibre hémodynamique est rétabli. Il comprend :

— Un lavage gastrique additionné de 30 g de charbon activé pour 10 litres d'eau quel que soit le délai après l'ingestion des champignons.
— Une purgation saline avec 30 g de sulfate de soude chez l'adulte et 30 g de charbon activé dilué dans 200 à 300 ml d'eau, ceci car la concentration en toxines est importante dans les diarrhées les premiers jours.
— Un traitement antiémétique IV par Vogalène® et Primpéran® toutes les 6 à 8 heures.
— La mise en place d'une sonde d'aspiration digestive duodénale pour assurer une aspiration toutes les 3 ou 4 heures et administrer 30 g de charbon activé dans 100 à 200 ml d'eau qui restera 1 heure au contact des sécrétions avant d'être aspiré. Ceci permet d'interrompre le cycle entérohépatique des toxines.
La perfusion de pénicilline à la dose de 40 millions d'unité par jour chez l'adulte ou de 1 million par kg et par jour chez l'enfant.
— La perfusion de silymarine qui doit être débutée dès l'entrée du malade à l'hôpital et poursuivie pendant 4 à 5 jours. Le protocole précise qu'il s'agit d'un produit coûteux et que son emploi devra être justifié par une intoxication patente.

Une surveillance biologique complète est mise en place dès l'entrée du patient dans le service et est poursuivie pendant toute la durée de l'hospitalisation.

IV.4.3. Traitement de l'hépatite déclarée

Ce traitement est uniquement symptomatique et comprend :

— Une prévention de l'hypoglycémie par perfusion de sérum glucosé.
— La compensation des troubles de la coagulation par transfusion de plasma frais congelé et éventuellement de concentrés de fibrinogène.

— La transfusion de sang frais et d'hématies en cas d'hémorragie et d'anémie.
— L'administration de lactulose par voie rectale à raison de 60 à 120 g/j pour prévenir une hyperammoniémie ou hyperamino-acidémie.
— La perfusion de solutions d'acides aminés dans le cadre de l'alimentation parentérale.
— La prévention des hémorragies digestives par des inhibiteurs des récepteurs H_2.
— Des séances d'hémodialyse dès les premiers signes d'encéphalopathie.

Ce protocole envisage la transplantation hépatique en cas d'insuffisance hépatique aiguë grave attestée sur le plan clinique par une encéphalopathie et un coma, avec un taux de prothrombine inférieur à 20 %, une hyperammoniémie et hyperlactatémie persistants depuis plus de 48 heures.

Conclusion

Au fil des années, des progrès considérables ont été réalisés en ce qui concerne le traitement des intoxications phalloïdiennes. L'application dans les plus brefs délais de mesures simples et efficaces telles que le lavage gastrique, l'administration de charbon activé, le respect des diarrhées et la réanimation symptômatique ont nettement amélioré le pronostic. Les progrès réalisés dans le domaine de la transplantation hépatique apportent un espoir supplémentaire de survie. Cependant, tous les auteurs s'accordent sur un point, plus le traitement est précoce plus les chances de survie sont importantes.

Par ailleurs, la multiplication des études toxicocinétiques promet des réponses en ce qui concerne le devenir des toxines dans l'organisme, ce qui permettra une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques ainsi qu'une amélioration des méthodes de traitement.

Cependant, il ne faut pas oublier que la seule méthode de prévention repose sur l'éducation du public ; c'est pourquoi, il est très important que le pharmacien joue son rôle d'interlocuteur de proximité, en prodiguant des conseils et en faisant des expositions dans ses vitrines. La prudence doit donc être la règle absolue de tout ramasseur, ne consommer que ce que l'on est certain de bien connaître est encore le meilleur moyen d'éviter un accident fatal sans se priver du plaisir de la gastronomie.

BIBLIOGRAPHIE

ANDARY, C., G. PRIVAT, F. ENJALBERT, B. MANDROU, Teneur comparative en amanitine de différentes agaricales toxiques d'Europe. Documents mycologiques, 1979, **10**, 61-70.

ANDRES, R.Y., W. FREI, K. GAUTSCHI, D.J. WONDERSCHMITT, Radioimmunossay for amatoxins by use of a rapid ^{125}I tracer based system. Clinical chemistry, 1986, **32**, 1751-1755.

BASTIEN, P. Sur les intoxications phalloïdiennes. Le quotidien du médecin, 1988, **4164**, 50.

BECKER, G. Champignons. Edition Gründ, 1991, 86-89/132-133. (64)

BELLIARDO, F., G. MASSANO, S. ACCOMO, Amatoxins do not cross the placental barrier. The lancet, 1983, 1381.

BERNARD-GRIFFTHS, J., Ce qu'il faut savoir sur les champignons vénéneux. Centre régional d'éducation pour la santé, centre anti-poison de Toulouse, 1967.

BICHNI, F. Etude toxicocinétique des amanitines au cours des intoxications phalloïdiennes à propos de 9 observations. Thèse de médecine, Nancy 1, 1991.

BISMUTH, C. Intoxications aigües par les champignons. Toxicologie clinique, Ed. Flammarion, 1989, 395-397.

BOUDJEMA, K., P. WOLF, A. BURTSCHER, J.G. JUIF, A. STEIB, B. ELLERO, D. JAECK, J. CINQUALBRE, Hépatite fulminante par intoxication phalloïdienne, une indication d'allotransplantation hépatique. La presse médicale, 1989, **18**, 937.

BOURGEOIS, F., N. BOURGEOIS, M. GELIN, J. VAN DE STADT, J.M. DOUTRELEPONT, M. ADLER, Hépatite aiguë et intoxication à l'Amanite phalloïde. Acta gastroenterologica Belgica, 1992, **55**, 358-363.

BUSI, C., L. FIUME, D. COSTANTINO, M. BORRONI, G. AMBROSINO, A. OLIVOTTO, D. BERNARDINI, Determination des amanites dans le sérum de patients intoxiqués par l'Amanite phalloïde. Nouvelle presse médicale, 1977, **6**, 2855-2857.

BUSI, C., L. FIUME, D. COSTANTINO, M. LANGER, F. VESCONI, *Amanita* toxins in gastroduodenal fluid of patients poisoned by the mushroom *Amanita phalloides*. The new England journal of medicine, 1979, **300**, 800.

BUTERA, R., C. LOCATELLI, D. MACCARINI, S.M. CANDURA, L. MANZO, Emploi de la N-acétyl-cystéine dans l'intoxication par *Amanita phalloides* : résultats cliniques. 31ème congrès de la Toxicologie Clinique, 1993, 23.

CASTIELLA, A., L. LOPEZ-DOMINGUEZ, G. TXOPERENA, A. COSME, V. ARAMBURU, J.I. ARENAS, Indication de la transplantation du foie en cas d'intoxication par Amanite phalloïde. La presse médicale, 1993, **22**, 177.

CHARRET, A. Les intoxications par les champignons supérieurs. Les actualités pharmaceutiques, 1984, **213**, 103-105.

CHEN, N., M.R. BOWLES, S.M. POND, Polyclonal amanitin specific antibodies : production ans cytoprotective properties *in vitro*. Biochemical pharmacology, 1993, **46**, 327-329.

CHRISTEN, Y., P. MINAZIO, P. DE MOERLOOSE, Monitoring of heamostatic parameters in five cases of *Amanita phalloides* poisoning. Blood coagulation and fibrinolysis, 1993, **4**, 627-630.

COSTANTINO, D., G. DAMIA, L'intoxication phalloïdienne. Nouvelle presse médicale, 1977, **6**, 2315-2317.

DANCKER, P., L. HESS, Phalloïdin reduces the release of inorganic phosphate during actin polymerisation. Biochimica and Biophysica Acta, 1990, **1035**, 197-200.

DAOUDAL, P., A. NOIROT, G. WAGSCHAL, K. NEFTEL, M. HANY, D. CLEMENT, C. FLORIOT, J.L. DELACOURT, Traitement de l'intoxication phalloïdienne par silymarine et ceftazidine. La presse médicale, 1989, **18**, 1341-1342.

DE MARTELEIRE, V. Le syndrome phalloïdien. Thèse de pharmacie, Lille 2, 1991.

DESCOTES, J. Les champignons. Les urgences en toxicologie, Ed. Maloine, 1992, 491-501.

DORIZZI, R., D. MICHELOT, F. TAGLIARO, S. GHIELMI, Methods for chromatographic determination of amanitins and related toxins in biological samples. Journal of chromatography, 1992, **580**, 279-291.

DOROSZ, 1994, Edition Maloine, 92-93.

DUMONT, A.M., J.M. CHENNEBAULT, P. ALQUIER, H. JARDEL, Traitement par le régime du Dr. Bastien des empoisonnements dûs à l'Amanite phalloïde. Le journal international de médecine, 1981, **4**, 242-243.

ENJALBERT, F., H. FAULSTICH, C. GALLION, F. JEHL, H. MONTEIL, Simultaneous assay for amatoxins and phallotoxins in *Amanita phalloides* by high-performance liquid chromatography. Journal of chromatography, 1992, **59**, 227-236.

ENJALBERT, F., GALLION, C., JEHL, F., MONTEIL, H., Toxin content, phallotoxin and amatoxin composition of *Amanita phalloides* tissues. Toxicon, 1993, **31**, 803-807.

FAULSTICH, H., K. KIRCHNER, M. DERENZINI, Strongly enhanced toxicity of the mushroom toxin α amanitin by an amatoxin specific FAB or monoclonal antibodies. Toxicon, 1988, **26**, 491-499.

FAULSTICH, H., M. WECKAUF, Cytolysis of red cells mediated by phallolysin, a toxin binding to N-acetyl glucosamine on the cell surface. Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem., 1975, **256**, 1187-1189.

FAULSTICH, H., S. ZOBELEY, D. HEINTZ, G. DREWES, Probing the phalloïdin binding site of actin. FEBS Letters, 1993, **318**, 218-222.

FAULSTICH, H., S. ZOBELEY, N. TRISCHMANN, A rapid radioimmunoassay, using a nylon support for amatoxins from *Amanita phalloides*. Toxicon, 1992, **20**, 913-924.

FLOERSHEIM, G.L. Treatment of human amatoxin mushroom poisoning, myths and advances in therapy. Medical toxicology, 1987, **2**, 1-9.

FLOERSHEIM, G.L., L. BIANCHI, A. PROBST, N. CHIODETTI, C.G. HONEGGER, Influence of zinc, D penicillamine and oxygen on poisoning with *Amanita phalloides*. Agents and actions, 1984, **14**, 124-130.

FLOERSHEIM, G.L., L. BIANCHI, Ethanol diminishes the toxicity of the mushroom *Amanita phalloides*. Experientia, 1984, **40**, 1268.

Guide vert, Les champignons de France. Edition Solar, 1985, 238/240/330.

HUANG, Z., R.P. HAUGLAND, W. YOU, R.P. HAUGLAND, Phallotoxin and actin binding assay by fluorescence enhancement. Analytical biochemistry, 1992, **200**, 199-204

JAEGER, A., F. JEHL, F. FLESCH, P. SAUDER, J. KOPFERSCHMITT, Kinetics of amatoxins in human poisoning, therapeutic implications. Clinical toxicology, 1993, **31**, 63-80.

KAWAJI, A., T. SONE, R. NATSUKI, M. ISOBE, E. TAKABATAKE, Y. YAMAURA, *In vitro* toxicity test of poisonous mushroom extracts with isolated rat hepatocytes. The journal of toxicological sciences, 1990, **15**, 145-156.

KEELER, R.F., A.T. TU, Plant and fungal toxins. In : Handbook of natural toxins, 1983, Vol. **1**, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 934.

KELNER, M.J., N.M. ALEXANDER, Endocrine hormone abnormalities in *Amanita* poisoning. Clinical toxicology, 1987, **25**, 21-37.

KOBUSCH, A.B., P. DU SOUICH, Effect of diltiazem on acetaminophen and phalloidin hepatotoxicity. Research communications in chemical pathology and pharmacology, 1990, **68**, 143-157.

KOSTANSEK, E.C., W.N. LIPSCOMB, R.R. YOCUM, W.E. THIESSEN, Conformation of the mushroom toxin β-amanitin in the crystalline state. Biochemistry, 1978, **78**, 3790-3795.

LABERTOT, M. Intoxication par les champignons supérieurs, guide pratique à l'usage des médecins. Thèse de médecine, Oct. 1987, Grenoble.

LAMARCHE, M., A. LARCAN, H. LAMBERT, Action de la silymarine sur l'intoxication phalloïdienne expérimentale. Journal de pharmacologie, 1979, **3**, 256.

LAMBERT, H. Le syndrome phalloïdien. Les intoxications aigües, Ed. Arnette, 1993, 495-517.

LAMBERT, H., A. LARCAN, Intoxications par les champignons. Encyclopédie médico-chirurgicale (Paris), 1989, 16077 A10.

LAUBY, M. Toxicologie d'automne, les champignons. Le concours médical, 1983, **105**, 3697-3699.

LE CALVÉ, Empoisonnement par Amanite phalloïde et rechloruration. La presse médicale, 1936, **89**, 1724-1725.

MC CLAIN, J.L., D.W. HAUSE, M.A. CLARK, *Amanita phalloides* mushoom poisoning : a cluster of four fatalities. Journal of Forensic Sciences, JFSCA, 1989, **34**, 83-87.

MICROMEDEX Document informatique, Drugs used in toxicology : thioctic acid poisindex (R) toxicologic management, **79**, 1994.

OLESEN, L.L. Amatoxin intoxication. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology, 1990, **24**, 231-234.

PARISH, R.C., P.L. DOERING, Treatment of *Amanita* mushroom poisoning : a review. Veterinary and Human Toxicology, 1986, **28**, 318-322.

PAVOINE, C., V. BRECHLER, B. ROCHE, S. LOTERSZTAJN, F. PECKER, Calcium et hepatotoxicité. Gastroentérologie clinique et biologique, 1989, **13**, 720-724.

PAYDAS, S., R. KOCAK, F. ERTURK, E. ERKEN, H.S. ZAKSU, A. GURCAY, Poisoning due to amatoxin containing *Lepiota* species. BJCP, 1990, **44**, 450-453.

PHILLIPS, R. Les champignons. Edition Solar, 1981, 19-21/29-30.

POUYET M., P. CAILLON, C. DUCERF, S. BERTHAUD, Y. BOUFFARD, B. DELAFOSSE, A. THOMASSON, C. PIGNAL, C. PULSE, Transplantation orthotoptique du foie pour intoxication grave par Amanite phalloïde. La presse médicale, 1991, **20**, 2095-2098.

RAYMOND, G., D. POTREAU, C. COGNARD, W. JAHN, T. WIELAND, Antamanide antagonises the phalloïdin induced negative inotropic effect and blocks voltage dependently the fast outward K^+ current in voltage clamped frog muscle fibres. European journal of pharmacology, 1987, **138**, 21-27.

SCHNEIDER, S.M., E.A. MICHELSON, G. VANSCOY, Faiture of N acetyl cysteine to reduce alpha amanitin toxicity. Journal of applied toxicology, 1992, **12**, 141-142.

SCHNEIDER, S.M., G. VANSCOY, E.A. MICHELSON, Faiture of cimetidine to affect phalloïdin toxicity. Veterinary and Human Toxicology, 1991, **33**, 17-18.

SEEGER, R., M. BURKHARDT, The haemolytic effect of phallolysin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1976, **293**, 163-170.

SEREKIS, C.E., W. SCHMID, Action of α-amanitin *in vivo* and *in vitro*.FEBS Letter, 1972, **27**, 41-45.

SICOT, C. Pathologie des vacances en France. La revue du praticien, 1981, **31**, 2261-2265.

VESCONI, S., M. LANGER, G. IAPICHINO, D. COSTANTINO, C. BUSI, L. FIUME, Therapy of cytotoxic mushroom intoxication. Critical case medicine, 1985, **13**, 402-405.

WIELAND, T., H. FAULSTICH, Fifty years of amanitin. Experientia, 1991, **47**, 1186-1193.

WIELAND, T., J. FAESEL, W. KONZ, Synthesis of antamanid, a cyclopeptide with protecting action against phalloidin and alpha amanitin in mice. Colloque international CNRS, Paris, 1968, peptides, **175**, 243-246.

ZANOTTI, G., G. PETERSEN, T. WEILAND, Structure-toxicity relationships in the amatoxin series. International journal of peptide and protein research, 1992, **40**, 551-558.

ZANOTTI, G., T. WIELAND, E. BENEDETTI, B. DIBLASIO, V. PAVONE, C. PEDONE, Structure-toxicity relationships in the amatoxin series. International journal of peptide and protein research, 1989, **34**, 222-228.

ZECCHI, S., Not all specimens of *Amanita phalloides* contains α amanitin and phalloidin. Clinical chemistry, 1986, **32**, 1063.

Résumé

Le syndrome phalloïdien est causé par l'ingestion de différentes espèces de champignons : les Amanites phalloïde, vireuse et printanière, les petites Lépiotes et la Galère marginée. Il s'agit d'une intoxication alimentaire saisonnière que l'on rencontre à l'automne. Ce syndrome est lié à l'ingestion de plusieurs toxines que l'on regroupe en deux classes principales : les phallotoxines d'action rapide et les amatoxines d'action lente. Si les phallotoxines semblent ne pas avoir de rôle dans l'intoxication humaine, les amatoxines causent des dégâts au niveau du foie pouvant conduire à la mort de l'intoxiqué. Le syndrome phalloïdien évolue en trois phases successives stéréotypées : après une phase de latence supérieure à 6 heures survient un syndrome digestif et intense de début brutal, puis une hépatite toxique pouvant évoluer vers la guérison ou le décès du patient. Le traitement est à mettre en œuvre le plus rapidement possible. Il consiste en une correction des troubles hydroélectrolytiques, un lavage gastrique avec administration de charbon activé. Diverses molécules chimiques peuvent aussi être utilisées : la pénicilline G, la silymarine, la N-acétyl cystéine, et dans les cas les plus graves, la transplantation hépatique peut être envisagée.

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE-PHARMACIE

AUTORISATION D'IMPRESSION
ET DE
SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est :

L'intoxication phalloïdienne.

CANDIDAT : M elle DIZIN Véronique

Vu

GRENOBLE, le 3 mars 1995 Le Président du Jury

Vu

GRENOBLE, le 6.03.1995 P/ Le Président de l'Université
Joseph FOURIER - GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'U.F.R.
Pharmacie

J. ROCHAT