

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**30 ans d'intoxication à l'amanite phalloïde : étude descriptive au centre  
antipoison de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 15 décembre 2021 à 18 h 00  
au Pôle Recherche  
par Edouard DELATTRE

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY**

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Sophie GAUTIER**

**Monsieur le Docteur Jean-Marie RENARD**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Philippe GROSSET**

---



# Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Liste des abréviations

<b>ADN</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>ALAT</b>	Alanine Aminotransférase
<b>ARN</b>	Acide Ribonucléique
<b>ARNm</b>	Acide Ribonucléique messenger
<b>ASAT</b>	Aspartate Aminotransférase
<b>CAP</b>	Centre Antipoison
<b>CIVD</b>	Coagulation Intravasculaire Disséminée
<b>ELISA</b>	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
<b>IRA</b>	Insuffisance Rénale Aigüe
<b>LDH</b>	Lactate Déshydrogénase
<b>NAC</b>	N-Acétylcystéine
<b>NTCP</b>	<i>Na<sup>+</sup> Taurocholate Cotransporting Polypeptide</i>
<b>OAT</b>	<i>Organo Anion Transporter</i>
<b>TNF</b>	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
<b>TP</b>	Taux de Prothrombine

# Sommaire

Avertissement .....	3
Remerciements.....	4
Liste des abréviations .....	9
Sommaire.....	10
Introduction .....	12
1 Généralités .....	12
2 Les syndromes toxiques d'intoxication aux champignons.....	14
3 Toxicodynamie de l'intoxication à l'Amanite phalloïde .....	15
4 Pharmacologie et physio-pathologie de l'intoxication à l'Amanite phalloïde .....	16
4.1 Les phallotoxines .....	17
4.2 Les virotoxines.....	18
4.3 Les amatoxines.....	18
5 Le traitement de l'intoxication à l'Amanite phalloïde .....	22
5.1 Les mesures de décontamination .....	22
5.2 Les traitements hépato-protecteurs .....	22
5.3 Les mesures associées .....	24
5.4 La greffe hépatique.....	24
6 Les objectifs de l'étude .....	25
Matériel et méthodes .....	26
1 Schéma général de l'étude .....	26
2 Le Centre Antipoison de Lille .....	26
3 Patients.....	27
3.1 Critères d'inclusion.....	27
3.2 Critères d'exclusion.....	27
4 Données recueillies.....	28
4.1 Caractéristiques des patients.....	28
4.1.1 Caractéristiques générales.....	28
4.1.2 Données de l'anamnèse.....	29
4.1.3 Les symptômes et données paracliniques .....	29
4.1.4 Les traitements administrés.....	29
4.1.5 Le devenir du patient.....	29
5 Statistiques .....	30
6 Ethique.....	30
Résultats .....	31

1	Population générale .....	31
2	Anamnèse.....	31
3	Symptômes.....	32
4	Données biologiques .....	33
5	Traitements.....	35
6	Issue .....	35
	Discussion.....	36
1	Conclusion .....	36
2	Caractéristiques du recueil .....	37
3	Les patients à l'issue indéterminée .....	38
4	Imputabilité du produit.....	38
5	Le traitement.....	39
6	La transplantation hépatique et le décès .....	42
7	Retard diagnostic et retard de prise en charge .....	43
	Références.....	45

# Introduction

## 1 Généralités

Les champignons sont des aliments de consommation courante, appréciés tant pour leur goût, que pour leurs propriétés nutritionnelles ou leurs effets bénéfiques sur la santé. L'augmentation de la demande entraîne un risque de récolte d'espèces toxiques. En effet, la cueillette sauvage de ceux-ci reste répandue. Ainsi, en pleine saison, au printemps, à la fin de l'été ou en automne, en Europe, le nombre d'intoxications augmente [1–4]. En effet, S. Sinno-Tellier et al. mettait en évidence que 90,1 % des cas survenaient de juillet à décembre et 82,5 % entre août et novembre, selon les données de la surveillance nationale des intoxications [5](figure 1).

Répartition mensuelle des cas d'intoxication par des champignons rapportés au réseau des centres antipoison. Années 2010-2017, France métropolitaine

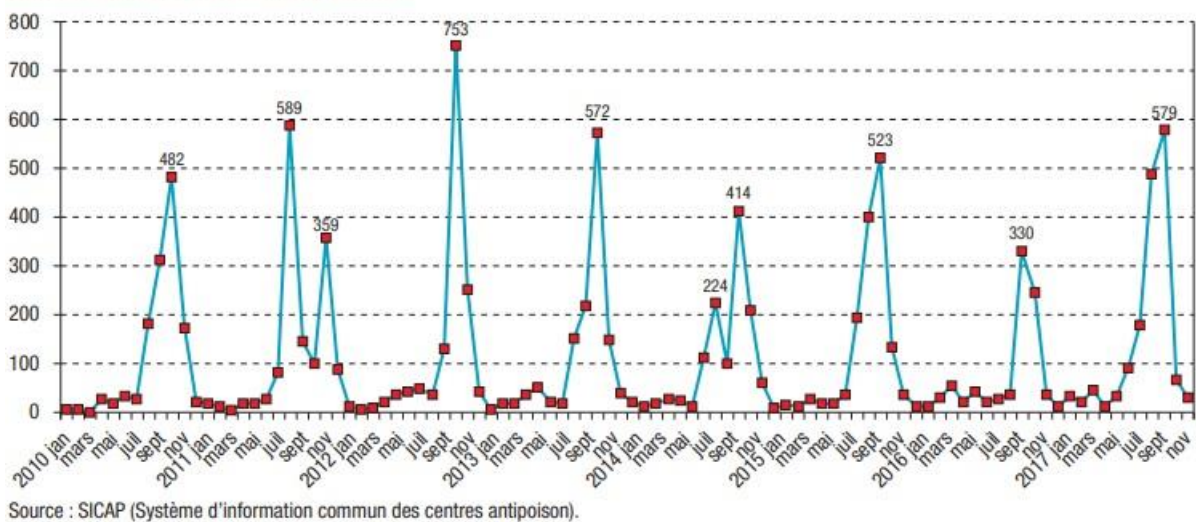


Figure 1. Répartition mensuelle des cas d'intoxication par des champignons rapportés au réseau des centres antipoison français. Années 2010-2017, France métropolitaine (d'après Sinno-Tellier et al. [5])

Or, seules quelques personnes entraînées à reconnaître les espèces comestibles devraient prendre ce risque, afin de ne pas s'exposer à la toxicité de certaines espèces. Malheureusement, ceux-ci sont encore collectés par des cueilleurs inexpérimentés, confondus

avec d'autres espèces, consommés par les populations migrantes (confondus avec des espèces comestibles ressemblant dans leur pays d'origine), des randonneurs, ou encore recherchés pour leurs effets psychodysléptiques (à visée récréative) [6].

En Europe, environ 150 espèces de champignons sont reconnues toxiques, dont certaines sont mortelles. Un des genres les plus répandus est le genre *Amanita*, dont près de 600 espèces ont été découvertes. Parmi ce genre, des espèces comestibles côtoient les plus toxiques. Une soixantaine d'espèces d'amanites a été recensée en France et en Belgique, dont 6 sont mortelles. L'une de celles-ci est l'*Amanita phalloïdes* (Amanite phalloïde, ciguë verte, oronge verte ou Calice de la mort), responsable de 90 % des décès par intoxication aux champignons [5,7–9]. S. Sinnotellier retrouvait 11 cas d'ingestion d'Amanite phalloïde sur 15 cas de décès suite à un syndrome phalloïdien, dans les données des centres antipoison français (CAP) [5]. Elle est l'espèce prédominante des cas d'intoxication par ingestion de champignons en Europe [10].



*Photo par Justin Pierce*



## 2 Les syndromes toxiques d'intoxication aux champignons

Il a été démontré que le délai de survenue des premiers symptômes, après l'ingestion d'un champignon, est un déterminant prédictif de la dangerosité de l'espèce ingérée. En effet, si le délai d'apparition des symptômes est inférieur à 6 heures après l'ingestion, les symptômes se limiteront à des troubles digestifs fonctionnels et ne causeront pas d'intoxication sévère. Le tableau s'apparente alors à celui d'une toxiinfection alimentaire bactérienne.

En revanche, si les premiers symptômes débutent au-delà de ces 6 premières heures, l'hypothèse d'une étiologie toxinique potentiellement fatale doit être évoquée [11].

Néanmoins, certaines espèces synthétisent plusieurs toxines (par exemple l'Amanita muscaria, ou Amanite tue-mouches), pouvant présenter un tableau clinique faussement rassurant.

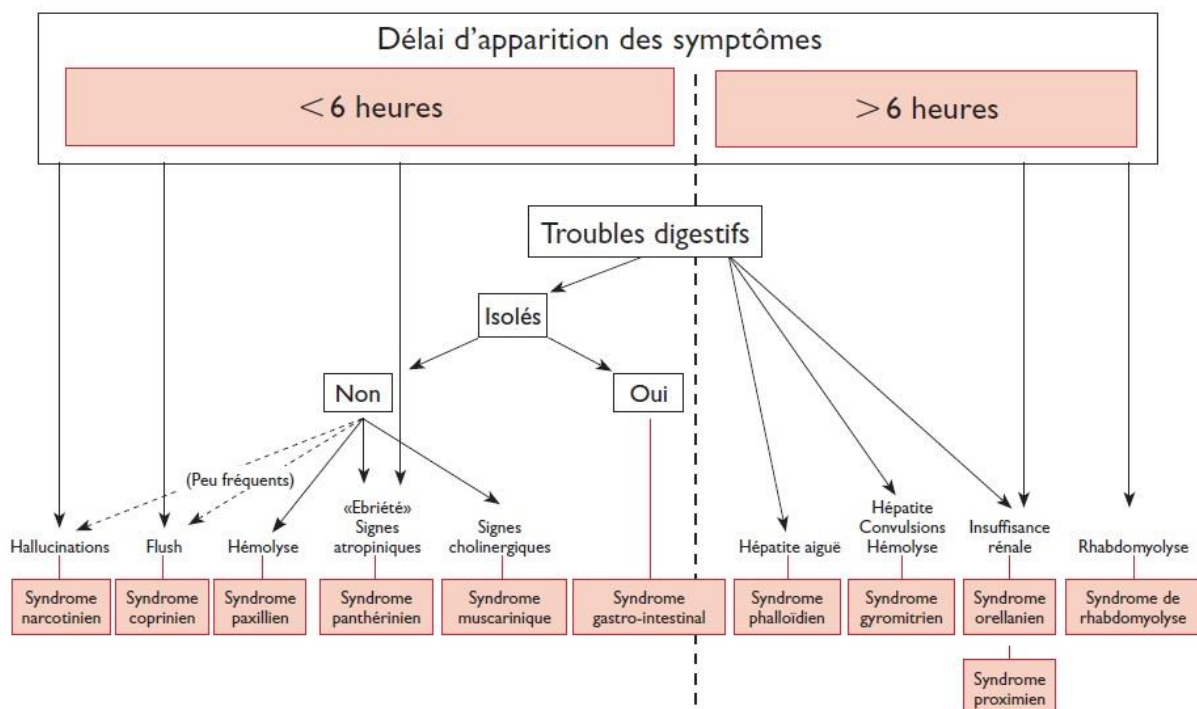


Figure 2. Classification des différents syndromes en fonction des symptômes et de leur apparition dans le temps (d'après Trueb et al. [12])

### 3 Toxicodynamie de l'intoxication à l'Amanite phalloïde

Le syndrome phalloïdien est le syndrome prédominant dans les cas graves d'intoxication aux champignons. Dans son étude [5], S. Sinno-Tellier retrouvait qu'il représentait 61,9 % de ces cas.

Le syndrome phalloïdien évolue en 3 phases [12,13] : la phase gastro-intestinale, la phase de latence, la phase hépatorénale.

La phase gastro-intestinale débute brutalement entre les 6 et 24 premières heures suivant l'ingestion et peut durer 12 à 36 heures. Elle semble majoritairement imputable aux phallotoxines [14]. Les symptômes sont classiquement des signes fonctionnels digestifs à type de nausée, de vomissement, de diarrhée cholériforme profuse, de douleurs abdominales diffuses et d'hématuries, pouvant engendrer de la fièvre, une tachycardie, des hypotensions, des troubles ioniques et métaboliques (comme des hypoglycémies) et des déshydratations [10]. Généralement, cette phase est bien tolérée par le patient qui ne consulte pas aux urgences. S'il consulte, celle-ci peut être banalisée ou conduire à une erreur de diagnostic, notamment si l'interrogatoire ne recherche pas la consommation de champignons.

La deuxième phase est caractérisée par l'absence de symptômes. Néanmoins, l'installation des lésions hépatiques et rénales est objectivable par l'apparition d'une perturbation du bilan hépatique, notamment par une élévation des LDH [15,16], et des troubles de l'hémostase. Il est donc recommandé de garder en surveillance médicale au moins 36 heures, tous les patients suspects d'avoir ingéré des champignons toxiques, même une fois les symptômes initiaux disparus.

Enfin, la gravité des atteintes d'organe se révèle après 24 à 48 heures, avec l'apparition d'une nécrose hépatique et d'une insuffisance rénale aiguë (IRA). On constate alors l'installation

d'un ictère cutanéomuqueux, d'une hypoglycémie, d'une oligurie, d'hémorragies internes diffuses consécutives à une CIVD, des hallucinations, un œdème cérébral et de troubles de la conscience (consécutifs à une augmentation de l'ammoniémie ou secondaire à une défaillance multiviscérale) pouvant aller jusqu'au coma et au décès du patient [17,18]. Des hépatopathies chroniques ont été retrouvées chez 20 à 79 % des patients intoxiqués. Les analyses anatomopathologiques des foies ont montré des nécroses centrolobulaires massives ainsi que de larges zones de dégénérescence hépatocytaire [19]. L'atteinte rénale liée aux toxines peut se manifester par une acidose tubulaire (Syndrome de Fanconi), ou une IRA avec lésions de nécrose tubulaire aiguë [10,20].

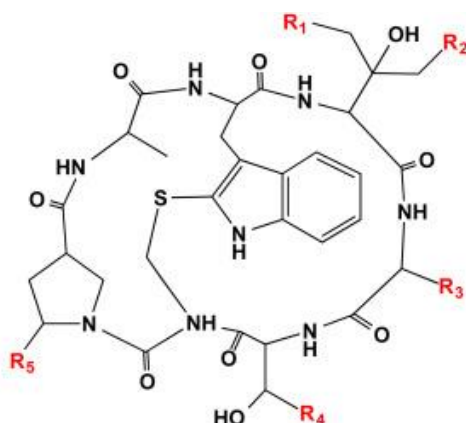
Une intoxication par des espèces contenant des amatoxines doit être évoquée si les symptômes surviennent après un intervalle libre de 6 heures. Néanmoins, si le patient apporte des champignons ou des fragments de ceux-ci, l'envoi de photos à un mycologue (À privilégier. Réseau national des experts mycologues « Mycoliste » pouvant être sollicité par les CAP de France depuis 2014) [21] ou le test de Meixner peuvent aider au diagnostic [22].

## **4 Pharmacologie et physio-pathologie de l'intoxication à l'Amanite phalloïde**

La toxicité de l'A. phalloïde est provoquée essentiellement par trois classes de peptides cycliques : les phallotoxines, les virotoxines et les amatoxines.

## 4.1 Les phallotoxines

Il existe 7 formes différentes de phallotoxines [9,23].



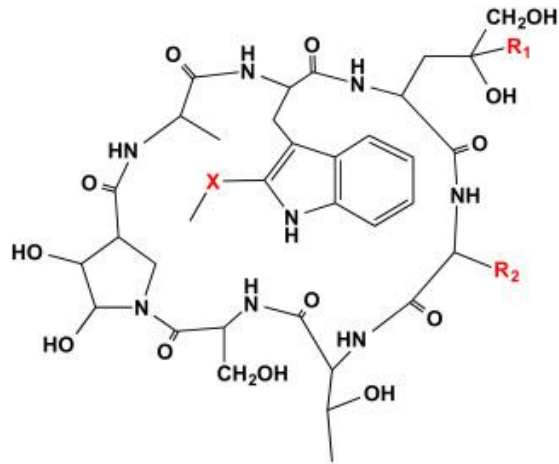
	R1	R2	R3	R4	R5
Phalloidin	OH	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH
Phalloin	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH
Prophallin	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
Phallisin	OH	OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OH
Phallacin	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	COOH	OH
Phallacidin	OH	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	COOH	OH
Phallisacin	OH	OH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	COOH	OH

Schéma 1. Structure chimique des phallotoxines (d'après Garcia et al. [24])

Elles favorisent la polymérisation irréversible de l'actine-G en actine-F et stabilisent celle-ci, entraînant une augmentation de la perméabilité membranaire, un œdème et l'apoptose [25]. Ces phallotoxines sont thermolabiles (détruites à la cuisson au-delà de 70 °C) et ne traversent pas la barrière gastro-intestinale saine [23,26]. En revanche, leur hépatotoxicité a été démontrée après inoculation parentérale.

## 4.2 Les virotoxines

Il existe 5 formes différentes de virotoxines [9,23].



	X	R1	R2
<b>Viroidin</b>	SO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>Deoxoviroidin</b>	SO	CH <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>Alaviroidin</b>	SO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>Viroisin</b>	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> OH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>Deoxoviroisin</b>	SO	CH <sub>2</sub> OH	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

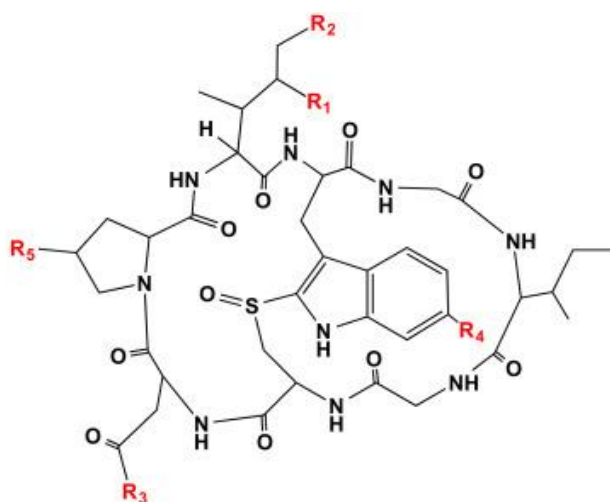
*Schéma 2. Structure chimique des virotoxines (d'après Garcia et al. [24])*

Leur effet est similaire à celui des phallotoxines [27]. Elles ne sont pas non plus absorbées à travers la barrière gastro-intestinale saine, mais leur hépatotoxicité a été décrite. Elles entraînent une nécrose hépatique hémorragique [28].

## 4.3 Les amatoxines

Les amatoxines sont en cause dans 90 à 95 % des décès chez l'être humain, après ingestion de champignons, dans le monde [13] et ne sont présentes que dans 3 genres et 1 espèce isolée : Amanita, Lepiota, Galerina et Conocybe filaris [16]. La mortalité, après ingestion de champignons contenant des amatoxines, est estimée entre 10 et 30 % [29]. L'A. phalloïde représente à elle seule 50 % des décès imputables aux amatoxines. Cette issue fatale survient

dans les 2 à 8 jours. Elles sont formées d'un octopeptide bicyclique dont au moins 9 formes différentes ont été décrites [9,23].



	R1	R2	R3	R4	R5
$\alpha$ -amanitin	CH <sub>2</sub> OH	OH	NH <sub>2</sub>	OH	OH
$\beta$ -amanitin	CH <sub>2</sub> OH	OH	OH	OH	OH
$\gamma$ -amanitin	CH <sub>3</sub>	OH	NH <sub>2</sub>	OH	OH
$\epsilon$ -amanitin	CH <sub>3</sub>	OH	OH	OH	OH
Amanin	CH <sub>2</sub> OH	OH	OH	H	OH
Amanin amide	CH <sub>2</sub> OH	OH	NH <sub>2</sub>	H	OH
Amanullin	CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	OH	OH
Amanullic acid	CH <sub>3</sub>	H	OH	OH	OH
Proamanullin	CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>	OH	H

Schéma 3. Structure chimique des amatoxines (d'après Garcia et al. [24])

Son action principale est l'inhibition de l'ARN polymérase II, empêchant la transcription de l'ADN en ARNm, et entraînant ainsi un arrêt de la synthèse des protéines dans la cellule atteinte. Elle entre dans les hépatocytes via le transporteur OATP1B3 membranaire.

D'autres mécanismes ont été suggérés. Notamment, l'induction de l'apoptose des hépatocytes par stimulation de la synthèse d'ARNm de la protéine TNF- $\alpha$ , par la translocation de la protéine p53 de la membrane cellulaire vers la membrane mitochondriale, par la synthèse de

radicaux libres entraînant un stress oxydatif, ou encore une majoration de l'action des superoxydes dismutases entraînant une inhibition de l'action des catalases.[24]

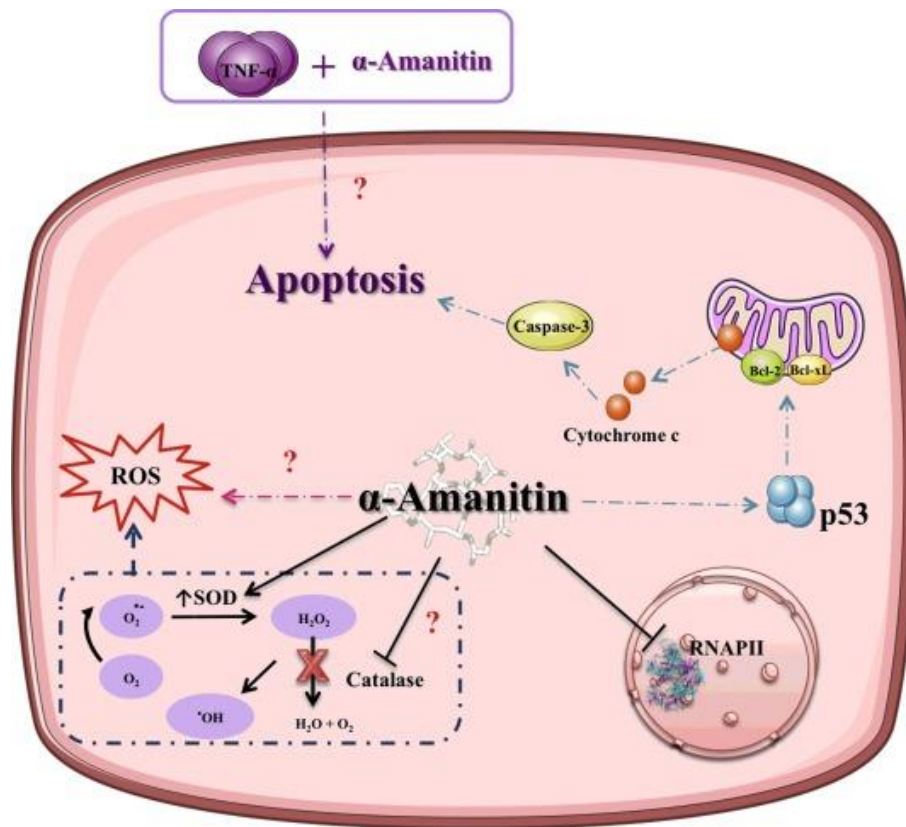


Schéma 4. Voies de signalisation impliquées dans la toxicité induite par l'α-amanitine (d'après Garcia et al. [24])

D'après les études in vitro, les lésions hépatiques par l'exposition à l'α-amanitine sont dues à l'activation des facteurs de transcription p53 et de la caspase 3, induisant une apoptose des hépatocytes [30,31]. La dose toxique estimée chez l'humain, est de 0,1 mg/kg d'α-amanitine, qui peut donc être présente dans un seul champignon adulte [11,13]. Les amatoxines les plus couramment retrouvées sont l'α-amanitine et la β-amanitine. Celles-ci résistent à la dégradation par les enzymes gastriques, sont thermostables, se décomposent très lentement, sont peu sensibles à l'exposition prolongée aux rayons ultra-violet et sont très hydrosolubles, ce qui les rend extrêmement résistantes à la cuisson, à la décomposition et à la déshydratation [10,26]. Un décès a été décrit après l'ingestion d'une amanite phalloïde congelée durant 8 mois [32].

La toxicité de l'A. phalloïde est donc principalement imputable à l' $\alpha$ -amanitine [24]. Celle-ci est retrouvée principalement dans l'anneau, les lames et le chapeau du champignon [33,34]. Une fois ingérée, l'amatoxine est directement absorbée à travers la barrière gastro-intestinale et est libérée dans le sang, sans liaison à l'albumine [35], et est donc distribuée aux hépatocytes et aux reins dans les 48 premières heures [36]. Les hépatocytes sont donc la première cible de l'amatoxine, où elle s'accumule, et engendre la principale cause de décès ainsi que les effets les moins curables [13]. En effet, l' $\alpha$ -amanitine et la  $\beta$ -amanitine ont été retrouvées, après analyse, dans 2 foies de personnes décédées et dans 2 foies sur pièce d'hépatectomie, ayant nécessité une transplantation hépatique [36]. Une petite quantité des amatoxines est excrétée dans la bile, prolongeant l'exposition via le cycle entéro-hépatique [35]. Mais la très grande majorité de leur excrétion est urinaire (> 85 %), et des néphropathies peuvent donc également survenir [20]. Une excrétion intestinale est également décrite, après mise en évidence d' $\alpha$ -amanitine dans les selles, débutant 24 h après l'ingestion [36].

Le dosage des amatoxines (et des phallotoxines) est possible dans le sang, par chromatographie, dès 90 à 120 minutes après l'ingestion [24], avec un pic à 5 h après l'ingestion, avec une décroissance très rapide dans les 24 premières heures [37]. Son taux, dans la bile, peut être détecté dès 5 h, et ce, jusqu'à 32 h après ingestion [37]. La plus haute concentration peut être détectée par la méthode ELISA, avec une sensibilité proche de 100 %, dès 6 h, et jusqu'à 36 h après l'ingestion [36,38–40]. Il n'a pas été mis en évidence de liens entre le taux d'amatoxine et le degré de sévérité de l'intoxication [37], mais une excrétion urinaire au-delà de 72 h est annonciatrice d'une intoxication potentiellement létale [37].



## 5 Le traitement de l'intoxication à l'Amanite phalloïde

Le traitement de l'intoxication aux amatoxines est urgent et il n'existe pas d'antidote. Il repose sur quelques grands principes : la surveillance rapprochée, le traitement symptomatique des défaillances, la limitation de l'absorption de l'amatoxine, la protection des organes cibles de la toxine, l'optimisation de l'élimination de celle-ci et la prévention des complications [8].

### 5.1 Les mesures de décontamination

Si le patient est vu rapidement après l'ingestion, des mesures de décontamination peuvent être prises afin de limiter l'absorption de la toxine. Ainsi le lavage gastrique, l'administration de charbon activé, l'endoscopie [41] dans le but d'extraire les fragments de champignon, peuvent être réalisés selon leurs indications propres. Le lavage gastrique est réalisable dans l'heure qui suit l'ingestion, à condition que le patient soit capable de protéger ses voies aériennes supérieures [42,43]. Le charbon activé a un fort pouvoir d'absorption des toxines, mais joue également un rôle dans l'interruption du cycle entéro-hépatique, permettant ainsi de réduire la toxicité des amatoxines [24]. Son administration par voie orale peut être utilisée dans les quelques heures suivant l'ingestion, avec une efficacité maximale dans la première heure post exposition. Elle devra être de 50 g toutes les 4 heures [44].

### 5.2 Les traitements hépato-protecteurs

Il existe 3 traitements hépato-protecteurs utilisés de manière empirique, avec des résultats plus ou moins probants: la N acetyl Cystéine (NAC), la silibinine (ou silybine) et la benzylpénicilline [45].

La NAC est utilisée en médecine depuis plus de 50 ans et notamment dans l'intoxication au paracétamol. Les défaillances hépatiques et rénales engendrées lors de cette intoxication, similaires à celles résultant de l'intoxication aux amatoxines, ont poussé le corps scientifique à utiliser la NAC dans les cas d'intoxication à l'A. phalloïde. Les études réalisées en ce sens [30,45–48] retrouvent des résultats différents, mais il ne semble pas délétère d'utiliser la NAC dans ces intoxications. De plus, son utilisation concomitante avec la benzylpénicilline pourrait potentialiser les chances de succès du traitement [49].

La Silibinine est l'agent principal constituant la silymarine, qui est un mélange de flavonolignanes extraits du chardon-Marie, et est utilisée dans le traitement et la prévention des maladies du foie, grâce à ses propriétés anti-hépatotoxiques. Son effet serait lié à sa forte action antioxydante qui va lutter contre la formation de radicaux libres, stimuler l'activité de la superoxyde dismutase et augmenter le niveau de glutathion [50], mais suggère également que celle-ci serait capable de stimuler l'activité de l'ARN polymérase I, et donc compenser l'inhibition de l'ARN polymérase II induite par les amatoxines [51]. C'est actuellement un des traitements les plus prometteurs dans le traitement des hépatopathies. Son efficacité dans l'intoxication aux amatoxines est également débattue [30,46]. Néanmoins, son association avec la benzylpénicilline est déconseillée, semblant rendre le traitement moins efficace [52].

La benzylpénicilline est actuellement une piste thérapeutique discutée et semble avoir montré un effet bénéfique lors de son utilisation dans ces intoxications [53,54]. Néanmoins, elle possède de lourds effets secondaires, tels que la survenue de troubles ioniques, de réactions allergiques, d'agranulocytoses ainsi que d'effets neurotoxiques, la rendant difficilement recommandable [46] en pratique clinique.

Un traitement en cours d'évaluation est la polymyxine B, un antibiotique présentant une analogie structurale avec l' $\alpha$ -amanitine [55]. Cette molécule pourrait entrer en compétition avec l' $\alpha$ -amanitine pour la liaison avec l'ARN polymérase II.

### **5.3 Les mesures associées**

Durant toute la durée de la prise en charge médicale, il est important de prévenir la déshydratation et les troubles hydroélectrolytiques, pouvant compliquer et accélérer la détérioration de l'état général du patient. Ainsi, une hydratation IV soutenue permettra de prévenir la déshydratation, l'hypotension, et permettra l'élimination urinaire de la toxine par l'augmentation de la diurèse [15]. La diurèse minimale recommandée est alors de 100 à 200ml/h durant 4 à 5 jours [56].

D'autres techniques d'élimination et de purification extracorporelle ont été considérées, mais celles-ci manquent d'étude pour prouver leur réelle efficacité [36,57,58]. Actuellement, les techniques Prometheus© et MARS semblent les plus prometteuses [59–62] mais n'ont, pour le moment, montré de bénéfice que pour temporiser une procédure de greffe hépatique après l'échec des traitements conventionnels [63,64].

La surveillance et le traitement symptomatique sont un élément-clé de la prise en charge [2]. La correction des troubles de l'hémostase, de la volémie et des troubles hydroélectrolytiques doit être effectuée dès l'apparition de ceux-ci [7]. Le dosage de l'amatoxine dans le sang n'a d'intérêt que si il est réalisée précocement.

### **5.4 La greffe hépatique**

En cas d'évolution vers l'hépatite fulminante malgré l'administration d'un traitement optimal, la seule prise en charge ayant montré une réduction significative de la mortalité est la

transplantation hépatique [65–69]. Sans celle-ci, une issue fatale survient chez 10 à 30 % des patients au stade d'insuffisance hépatique aigüe [70].

## **6 Les objectifs de l'étude**

Cette étude va tenter de décrire les caractéristiques des intoxications à l'Amanite phalloïde pour lesquelles un avis a été pris auprès du CAP de Lille, telles que l'âge, le sexe, la quantité ingérée, le délai de prise en charge, les symptômes, les traitements mis en œuvre ainsi que l'issue de cette intoxication. Les objectifs secondaires vont tenter d'identifier quels sont les leviers d'amélioration de la prévention et de la prise en charge de ces intoxications, dans la population générale, ainsi que chez les médecins urgentistes.

# Matériel et méthodes

## 1 Schéma général de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective de 35 cas d'intoxication par ingestion d'amanite phalloïde, ou suspicion de celle-ci, ayant fait l'objet d'un appel au CAP de Lille, par un particulier ou un professionnel de santé, entre 1997 et 2021.

## 2 Le Centre Antipoison de Lille

Chaque appel au CAP de Lille fait l'objet d'une rédaction de dossier médical renseignant diverses informations telles que le sexe, la date de naissance et l'âge, la ville d'appel ainsi que la ville de résidence, les antécédents, les traitements et les allergies du patient, le produit responsable de l'intoxication, la voie d'administration, les symptômes que présente le patient et les traitements administrés avant l'appel.

Le CAP de Lille contacte les particuliers, quelques jours après l'appel initial, afin de prendre des nouvelles du patient et de l'évolution du cas d'intoxication. Lorsque l'appelant initial est un médecin hospitalier, un formulaire avec les informations sur l'évolution du cas d'intoxication après l'appel est envoyé au service demandeur.

CIGUE est le logiciel de traitement de l'information et d'aide au diagnostic du CAP de Lille. Il permet d'enregistrer l'agent toxique via des termes « nœuds », comme « agent moussant », « champignon » ou « Coumadine » par exemple.

## **3 Patients**

### **3.1 Critères d'inclusion**

Pour l'étude, les cas d'expositions enregistrés à l'agent toxique « amanite phalloïde », entre le 01/01/1990 et le 31/12/2020, avec ou sans symptômes associés, ont été extraits.

Les cas inclus dans l'étude correspondaient donc aux personnes ayant appelé le CAP de Lille et ayant présenté un ou plusieurs symptômes suite à l'ingestion volontaire ou accidentelle, certaine ou suspectée, d'une quantité définie ou non d'Amanite phalloïde.

Les intoxications collectives étaient enregistrées dans un même dossier, avec un sous-dossier propre, créé pour chaque individu.

### **3.2 Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion comprenaient les cas de contact cutané (non-toxique), les appels pour demande d'identification ou pour information à but éducatif, les cas dont le diagnostic final constaté après l'étude du dossier ne correspondait pas à un syndrome phalloïdien pouvant être rattaché à l'ingestion d'une amanite phalloïde, ainsi que les dossiers incomplets, ne permettant pas le recueil de données suffisantes.

## 4 Données recueillies

Une recherche était effectuée en recherchant les termes « AMANIT » et « PHALLOID », dans les agents ou dans les commentaires des dossiers, dans le logiciel CIGUE, sur la période du 01/01/1990 au 31/12/2020.

Seuls les cas d'intoxication avérés, avec détermination précise de l'espèce de champignon par un mycologue, ou très fortement suspectés sur la clinique, avec syndrome phalloïdien typique, ont été sélectionnés.

Une fois le nombre de dossiers définis, les informations générales ont été prélevées sur le logiciel CIGUE. Les données extraites étaient recueillies à l'aide d'un tableur Excel.

74 dossiers ont donc été extraits, comprenant un total de 102 cas. 18 dossiers ont été retenus, comprenant 35 cas, après application des critères d'exclusion.

### 4.1 Caractéristiques des patients

#### 4.1.1 Caractéristiques générales

Ont été recueillies les données administratives concernant le patient, telles que : la date d'appel, le sexe du patient, son âge, sa classe d'âge, sa ville, son code postal et son département de résidence, ainsi que le type d'appelant (particulier ou hospitalier).

#### **4.1.2 Données de l'anamnèse**

Elles concernaient la date d'ingestion du toxique, le délai d'apparition entre l'ingestion et les premiers symptômes, les circonstances d'exposition à l'agent toxique (volontaire ou accidentelle), ainsi que l'imputabilité de l'agent.

#### **4.1.3 Les symptômes et données paracliniques**

Ensuite, le dossier permettait de recueillir les symptômes cliniques présentés par les patients : douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, anurie et trouble neurologique. Les résultats du bilan biologique étaient aussi renseignés : existence d'une cytolyse hépatique, avec taux des transaminases lorsque celles-ci étaient délivrées, et des autres paramètres du bilan hépatique (phosphatase alcaline, gamma GT, LDH et ammoniémie), le bilan rénal, avec l'urémie et la créatininémie, et enfin le bilan d'hémostase avec le taux de prothrombine (TP) et le dosage du facteur V. Les données étaient recueillies à leur taux le plus perturbé.

#### **4.1.4 Les traitements administrés**

Qu'ils aient été mis en œuvre avant ou après l'appel initial : réalisation d'un lavage gastrique, le traitement par charbon activé, la perfusion de NAC, de pénicilline G ou de silibinine, le recours à un remplissage vasculaire, à un traitement antidotique par vitamine K, à une épuration extrarénale ou enfin la nécessité d'une transplantation hépatique.

#### **4.1.5 Le devenir du patient**

Il était renseigné selon 3 possibilités : indemne, décédé ou perdu de vue.



## 5 Statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane et l'étendue (minimum-maximum). La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Le lien entre les paramètres ASAT et ALAT a été étudié par un coefficient de corrélation de Spearman. Le niveau de significativité a été fixé à 5 %.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

## 6 Ethique

Il s'agit d'une étude hors loi Jardé. Le traitement de données ayant eu lieu dans le cadre de cette étude a bien été déclaré au registre des traitements du CHU de Lille au numéro DEC21-350.

# Résultats

## 1 Population générale

18 appels étaient retenus, permettant d'analyser 35 cas. La majorité de ces appels concernait une intoxication isolée (7 appels, soit 38,89 %), six appels concernaient une intoxication groupée de 2 patients (soit 33,33 %), quatre en concernaient 3 (soit 22,22 %) et un appel concernait l'intoxication de 4 patients au même agent (5,56 %).

Depuis 2011, le CAP de Lille reçoit au moins 1 appel par an (hormis en 2018) concernant une intoxication grave à l'Amanite phalloïde, avec un nombre maximum d'appels en 2012, avec 3 appels concernant 7 patients (soit 20,00 % des cas enregistrés).

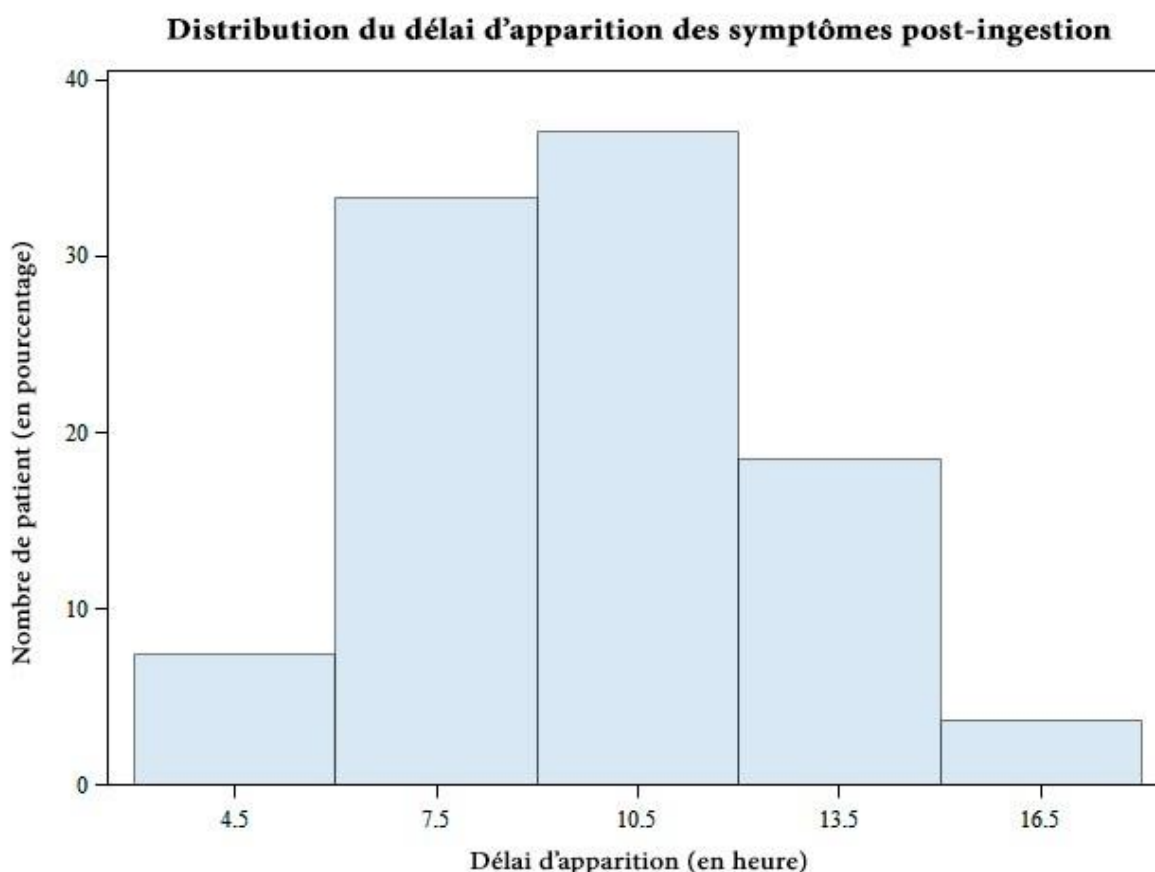
21 patients intoxiqués étaient des hommes (60,00 %). Dix-huit patients (52,94 %) avaient entre 18 et 65 ans, avec huit patients entre 25 et 45 ans (23,53 %) et huit patients entre 45 et 65 ans (23,53 %), onze avaient plus de 65 ans (32,36 %), et cinq patients avaient moins de 18 ans (14,7 %).

Enfin, dans l'extrême majorité des cas, la personne appelant le CAP était un médecin hospitalier (94,44 %) et seulement 1 fois un patient lui-même.

## 2 Anamnèse

L'histoire de la maladie retrouvait une imputabilité certaine de l'Amanite phalloïde dans 33,33 % des appels (6 appels) soit 13 patients (37,14 %), tandis que dans les autres cas, l'Amanite phalloïde était fortement suspectée devant la présentation clinique d'un syndrome phalloïdien. L'ingestion était volontaire dans 2 cas (5,71 %) émanant d'appels différents.

Le délai moyen d'apparition des symptômes était de 9,4 heures avec un minimum à 4,5 heures et un maximum à 17 heures. Six patients présentaient des symptômes à 10h00 de l'ingestion (22,22 %) et cinq à 12h00 de l'ingestion (18,52 %). Dans 8 cas, le délai d'apparition des symptômes n'était pas renseigné.



*Figure 3. Distribution du délai d'apparition des symptômes post ingestion*

### 3 Symptômes

Les douleurs abdominales, diarrhées et vomissements étaient présents dans 100 % des cas où les symptômes étaient renseignés. D'autres troubles étaient parfois décrit, comme des crampes et myalgies (dans 5 cas), des céphalées et des acouphènes (dans 2 cas émanant du même appel), des paresthésies (1 cas), des troubles de la vision (1 cas) un malaise sans perte

de connaissance (1 cas) et un coma (1 cas). Enfin, une anurie était décrite dans 2 cas et absente dans 2 cas (soit 5,71 % chacun).

## 4 Données biologiques

La cytolyse hépatique est le marqueur principal de cette intoxication grave. Elle est définie par une augmentation des transaminases supérieures à 10 fois la normale (définie par le laboratoire d'analyses). Elle était retrouvée chez 28 des patients intoxiqués (soit 77,14 %). Les transaminases montraient des variations très éparses entre les individus. La distribution des ASAT, en nombre de fois la normale, retrouvait une moyenne à 79,2, une médiane à 50,0 avec une valeur minimale à 1,0 et une valeur maximale à 275,0. Tandis qu'en ce qui concerne les ALAT, la moyenne était à 65,8, la médiane à 46,0 avec une valeur minimale à 1,0 et maximale à 200,0. Le coefficient de corrélation entre ASAT et ALAT était de 0,93 (p-value <0,0001).

### Relation entre les ASAT et les ALAT

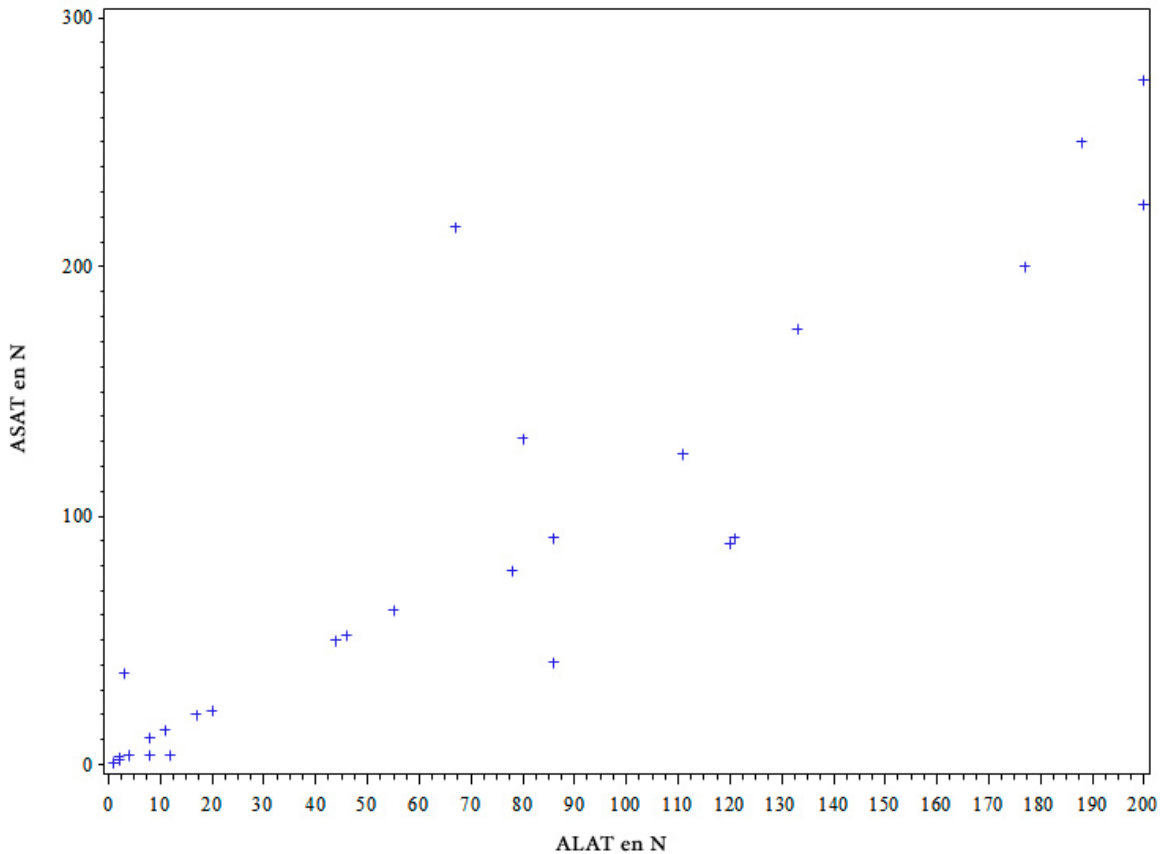


Figure 4. Nuage de points illustrant la relation entre les ASAT et les ALAT (en nombre de fois la normale)

Un syndrome d'insuffisance hépatocellulaire était retrouvé chez 18 patients (soit 51,43 %), et n'était pas renseigné dans 5 cas (14,29 %). Deux patients ont vu leur TP passer sous la barre des 10 % et l'un d'eux a bénéficié d'une transplantation hépatique tandis que le second est décédé avant celle-ci. La distribution du TP retrouvait une moyenne à 0,46 %, une médiane à 0,43 % avec une valeur minimale de 5 % et une valeur maximale de 100 %.

Lorsqu'elle était renseignée, une IRA était retrouvée chez 11 patients (soit 31,43 %).

## 5 Traitements

La technique d'épuration par lavage gastrique n'était jamais utilisée. Quant à l'utilisation du charbon activé, elle a été retrouvée chez un patient, chez qui aucun autre traitement n'a été renseigné et qui est sorti indemne de l'hôpital.

A contrario, la NAC, la pénicilline G et la silibinine sont fréquemment administrées. La NAC était utilisée chez 6 patients avant l'appel au CAP de Lille (soit 17,14 % des cas) et chez 23 patients après appel (soit 82,85 % au total), les autres cas n'étant pas renseignés. La pénicilline G était utilisée 1 fois avant appel et 7 fois après appel du CAP de Lille (soit 22,86 % au total), n'était pas utilisée à 2 reprises (5,71 %) et n'était pas renseignée dans les autres cas. La silibinine était administrée 2 fois avant appel au CAP de Lille et 16 fois après appel (soit 51,42 % au total), non administrée chez 3 patients et non renseignée dans les autres cas.

À noter qu'un recours au remplissage vasculaire a été renseigné chez 5 patients (14,29 %) et de la vitamine K a été délivrée 1 fois après avis du CAP de Lille.

Enfin, le recours à la transplantation hépatique fut nécessaire chez 3 patients (soit 8,57 %), inutile chez 26 autres (74,29 %), et non renseigné chez 6 patients.

## 6 Issue

Le taux de mortalité renseigné était de 11,43 % (soit 4 patients). Le devenir de douze patients n'a pas été renseigné.

# Discussion

## 1 Conclusion

Depuis 2011, chaque année, le CAP de Lille reçoit au moins 1 appel pour la prise en charge de cas grave d'intoxication à l'Amanite phalloïde (en moyenne 1,5 appel concernant 2,8 patients). La population touchée est plus généralement des hommes entre 25 et 65 ans, avec une incidence restant importante chez les plus de 65 ans. L'intoxication est quasiment toujours accidentelle, avec un délai moyen d'apparition de 9,4 heures. L'Amanite phalloïde n'est identifiée avec exactitude que dans un peu plus d'un cas sur trois.

Elle se traduit systématiquement par la triade clinique : douleurs abdominales, vomissements et diarrhées ; mais peut également voir survenir d'autres symptômes résultant principalement des troubles hydroélectrolytiques dus à la déshydratation ou au contexte anxiogène de la situation. Une anurie est parfois observée, sans pouvoir affirmer formellement la cause (déshydratation et/ou IRA). Une cytolyse hépatique est retrouvée dans deux tiers des cas ; une insuffisance hépatocellulaire dans la moitié des cas ; et une IRA dans un tiers des cas.

Les techniques d'épuration par lavage gastrique ne sont jamais utilisées car le caractère toxique du produit n'est suspecté qu'après un délai rendant ces techniques inutiles. L'administration de NAC est régulièrement utilisée avant l'appel au CAP (17,14 % des cas) et systématiquement après l'appel. La silibinine et la pénicilline G ne sont que très rarement utilisées avant demande d'avis au CAP de Lille, mais la silibinine reste instaurée dans 51,42 % des cas, en définitif.

Le recours à la transplantation hépatique a eu lieu chez 3 patients durant cette étude. Le taux de mortalité était de 11,43 %. Douze patients avaient une issue indéterminée.

## 2 Caractéristiques du recueil

Le peu de données disponibles, durant la période décrite, a plusieurs limites.

Tout d'abord, le recueil a été réalisé uniquement sur les appels passés au CAP de Lille, et même si ceux-ci renseignent surtout les Hauts de France, il existe 7 autres CAP à l'échelle nationale, qui ont été susceptibles d'être contactés durant la période étudiée.

Ensuite, un certain nombre de cas d'intoxication aux champignons, avec présentation d'un syndrome phalloïdien, a pu être pris en charge sans demande d'avis auprès d'un CAP.

Afin d'améliorer ce recueil, et de le rendre le plus complet possible, une étude nationale, réalisée avec les services d'urgence, de réanimation et de soins intensifs gastroentérologiques de France devrait être envisagée. Mais, comme le montrent les résultats, le nombre de cas graves de syndrome phalloïdien reste limité et est évalué à 2,8 patients par an, depuis 2011, en ce qui concerne les uniques données du CAP de Lille. Le nombre moyen d'appels est quant à lui de 1,5 appel par an concernant ce type d'intoxication. Donc cette étude devrait être une étude longue, sur plusieurs dizaines d'années afin de bénéficier d'un nombre significatif de cas, permettant des conclusions pertinentes et un niveau de preuve satisfaisant.

De plus, les dossiers du CAP sont souvent incomplets par manque d'information de la part de l'appelant ou le manque de systématisation dans les données recueillies. En effet, un certain nombre de répondants téléphoniques sont des étudiants en médecine et en pharmacie qui ne sont pas toujours à même de recueillir toutes les données pertinentes dans les cas d'intoxication aux amanites phalloïdes, qui sont des cas rares et donc peu enseignés.

La Suisse, via son organe officiel lié à l'information et au suivi des cas d'intoxication divers, ToxInfoSuisse, édite chaque année un rapport national sur le nombre de cas d'intoxication aux champignons [71]. Un rapport similaire pourrait être créé en partenariat avec les CAP de France, afin de suivre l'évolution du nombre d'intoxication aux champignons dans les années à venir.



### 3 Les patients à l'issue indéterminée

Un grand nombre (34,29 %) de dossiers n'a pas d'issue renseignée. Plus probablement parce que l'évolution a été favorable et que donc le service requérant n'a pas repris contact avec le CAP de Lille, ou que celui-ci n'a pas répondu au questionnaire de demande de nouvelle, adressé à chaque service appelant.

### 4 Imputabilité du produit

Celle-ci est difficile à obtenir avec certitude (37,14 % des cas certain). Cela pourrait s'expliquer par le fait que les produits ont tous été consommés ou transformés, et que le délai d'apparition des symptômes, ainsi que celui de diagnostic de syndrome phalloïdien sont relativement éloignés de l'ingestion. En effet, la première phase symptomatique n'apparaissant que 6 heures après l'ingestion, par des symptômes généralement diagnostiqués comme une gastro-entérite aiguë avec un bilan hépatique normal, et le diagnostic de syndrome phalloïdien posé plus tardivement, après la phase de latence et avec l'apparition des signes cliniques et biologiques de défaillance d'organe, les champignons ne sont généralement plus identifiables.

Le diagnostic de certitude repose donc sur l'identification du champignon ou la détection d'alpha-amanitine dans le sang ou l'urine du patient. Cette détection utilise la méthode ELISA et le kit a été développé par le laboratoire Buhlmann. Mais celui-ci n'est disponible que dans quelques grands centres en France.

## 5 Le traitement

Les données recueillies montrent que le lavage gastrique et l'utilisation de charbon activé ne sont jamais réalisés dans les intoxications aux amanites phalloïdes. Cela peut s'expliquer par l'apparition tardive des symptômes et de la consultation, rendant le recours à ces techniques inutiles.

En revanche, l'utilisation de NAC est régulièrement débutée avant l'appel au CAP de Lille (17,14 %). Cela est probablement lié au fait que ce traitement est connu pour ses propriétés hépato protectrice par les urgentistes, malgré le fait que son efficacité reste décriée, notamment dans le syndrome phalloïdien.

Le traitement par silibinine, lui, est souvent instauré après l'appel au CAP (45,71 %). Son utilisation est moins connue et sa disponibilité limitée à quelques centres de référence (CHU et CAP de France).

Des systèmes artificiels d'épuration extra-hépatique ont été développés. 5 sont actuellement disponibles : Molecular Adsorbent recirculating system (MARS), Single-pass albumin dialysis (SPAD), Prometheus (Fractionned Plasma Separation and Absorption), Selective Plasma Filtration Therapy (SPFT) et l'hémodiafiltration. Leur développement cherchait à retarder la survenue de la greffe hépatique ou à permettre une récupération spontanée des lésions liées à l'insuffisance hépatique terminale [72]. En septembre 2020, Tandon et Froghi montraient que les plus performants de ces dispositifs (MARS, SPAD et Prometheus) amélioraient la régression des anomalies biologiques du bilan hépatique (bilirubine et gamma GT) mais aussi rénal (urée et créatinine), sans supériorité entre les dispositifs MARS et SPAD, dans le traitement de la défaillance hépatique aigüe (mais également lors des défaillances aigües sur une défaillance chronique) [73]. Malgré ces résultats, Bañares et al., dans leur étude

prospective randomisée multicentrique, n'ont pas retrouvé de majoration significative de la survie, à 1 et 3 mois, avec le dispositif MARS par rapport au traitement médical standard, dans les cas d'accusation de défaillance hépatique chronique [74]. Les effets indésirables de cette pathologie restaient principalement les hémorragies (d'origines diverses), les infections bactériennes et les détresses respiratoires. Dans leur étude de 2012 portant sur l'efficacité du traitement par Prometheus à épurer précocement le sang de l' $\alpha$ -amanitine, dans 20 cas d'intoxication à l'amanite phalloïde, Bergis et al. montraient une réduction significative de l'excrétion urinaire du taux d'amanitine (avec  $42.5 \pm 21.9$  ng/ml avant et  $1.2 \pm 0.31$  ng/ml après traitement ;  $p=0.04$ ) [59]. Dans leur discussion, ils notaient que le taux de survie n'était pas significativement augmenté, du fait d'un nombre trop faible de cas (20 patients. Aucun décès dans le groupe traitement, contre 1 décès dans le groupe contrôle).

Aucune supériorité n'est retrouvée entre les 2 traitements majeurs que sont Prometheus et MARS, même si Evenepoel et Al ont montré une majoration significative du taux de clairance de la bilirubine, de l'ammoniémie et de l'urée. De plus, le système Prometheus permet d'éliminer la bilirubine conjuguée, contrairement au système MARS [75].

Grâce à des logiciels informatiques, il a été démontré qu'une région de la molécule de la polymyxine B, ses sous-unités Rpb1 et Rpb2, possédait une configuration structurale quasiment identique à celle de l'alpha amanitine se liant à l'ARN polymérase II. Suite à des études *in silico* concluantes, Garcia et al. ont entrepris une étude afin de tester cette thérapeutique *in vivo* [55]. Leur étude *in silico* prédisait que la polymyxine B était capable d'empêcher la fixation de l'alpha amanitine à l'ARN polymérase II et même de la déplacer et de permettre de maintenir son activité de transcription (en ne se liant pas à celle-ci par son récepteur situé sur une de ses hélices). L'étude *in vivo* a, quant à elle, montré que l'administration de Polymyxine B à 4 h, 8 h et 12 h d'une intoxication par alpha-amanitine permettait la survie de 50 % des souris testées à 30 jours, tandis que l'intégralité des souris non traitées, sont mortes en 5 jours. De plus, ils ont montré que

l'administration concomitante d' $\alpha$ -amanitine et de polymyxine B permettait d'obtenir un taux de survie de 100 % à 30 jours. L'étude a également montré un arrêt de l'élévation des transaminases induites par l'intoxication de l' $\alpha$ -amanitine et des principaux effets de celle-ci sur le rein (œdème cellulaire, vacuolisation cytoplasmique et nécrose), mais n'a pas démontré d'effet de réversibilité sur les effets pro inflammatoires rénaux et hépatiques lors de l'utilisation de la polymyxine B.

Dans une étude plus récente, datant de mai 2019, Garcia et al. ont l'idée d'associer la méthylprednisolone à la polymyxine B, dans la recherche d'un traitement antidotique de l'intoxication à l'amanite phalloïde, afin de contrer les effets pro inflammatoires de l' $\alpha$ -amanitine, non affectés par l'administration de polymyxine B [76]. La méthylprednisolone était sélectionnée car elle est l'inhibiteur sélectif avec la plus forte affinité pour le récepteur membranaire hépatocellulaire NTCP (Na(+)-taurocholate cotransporting polypeptide) et l'inhiber. Ce récepteur semble également être un important médiateur de la toxicité de l' $\alpha$ -amanitine sur les hépatocytes. Les résultats ont montré qu'avec une injection conjointe de ces traitements, 4 h après une intoxication à l'alpha amanitine, 100 % des souris intoxiquées ont survécu après 30 jours, sans signe clinique d'intoxication. Tandis qu'un traitement uniquement par polymyxine B montrait une survie à 80 % à 30 jours, associée à des signes cliniques d'intoxication modérée, ainsi qu'avec le traitement uniquement par méthylprednisolone, le taux de survie était calculé à 60 % associé également à des signes modérés d'intoxication, et que sans traitement, le taux de survie était de 40 % avec des signes d'intoxication sévère. Néanmoins, ce traitement combiné n'a pas permis d'empêcher l'activité pro inflammatoire induite par l' $\alpha$ -amanitine dans le foie, du fait d'une grande diversité de configuration de récepteur [76].

Ces études sont donc une piste intéressante et prometteuse dans la découverte d'un traitement antidotique contre l'intoxication à l'amanite phalloïde. Mais les études in vivo ont montré une majoration significative de la survie lorsque le traitement est administré dès 4 heures après l'intoxication. Notre étude n'a pas permis de calculer le temps moyen entre l'ingestion du

toxique et la consultation aux urgences, mais il est aisé de comprendre que celle-ci coïncide avec la survenue des premiers symptômes. Or, ceux-ci surviennent le plus souvent aux alentours de 10 heures après l'ingestion, et donc dans un délai bien supérieur aux 4 heures recommandées pour l'administration de polymyxine B.

La prochaine étape semble donc être un essai thérapeutique chez l'homme. Néanmoins, cette étude semble difficilement réalisable, car il semble déraisonnable, d'un point de vue éthique, d'administrer sciemment une dose toxique d'alpha amanitine à un patient. Cette étude doit donc plutôt se concentrer sur la survenue de cas accidentels, entraînant donc une diminution du niveau de preuve, ainsi qu'une étude d'une durée probablement longue et étendue à un grand nombre de centres afin d'obtenir des résultats significatifs.

## 6 La transplantation hépatique et le décès

Le taux de mortalité était de 11,43 %, ce qui concorde avec les valeurs décrites (entre 10 et 30 %) dans les études [46,68,77].

Il existe plusieurs facteurs pronostics et indications à réaliser une transplantation en urgence.

Les critères proposés par Ganzert M et al. concernent spécifiquement les intoxications aux amanites phalloïdes et prédisent un risque de mortalité accrue lorsque le TP diminue en dessous de 25 % associé à une augmentation de la créatininémie au-dessus de 106  $\mu\text{mol/L}$ , entre le 3<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> jour après l'ingestion [68].

Les scores de Clichy et le *King's College Hospital (KCH) for non paracétamol causes*, quant à eux, proposent des critères permettant de poser l'indication d'une transplantation

hépatique dans des cas de défaillance hépatique non liés spécifiquement à l'intoxication à l'amanite phalloïde.

Les critères de Clichy évaluent cette augmentation du risque de mortalité lorsque le facteur V diminue en dessous de 30 % pour les patients de plus de 30 ans (20 % pour les patients de moins de 20 ans) associé à l'installation d'une encéphalopathie de stade 3 ou 4 [77]. Les critères du KCH pour les causes non liées à l'intoxication au paracétamol, proposent la réalisation d'une transplantation hépatique en urgence lorsque l'INR est supérieur à 7 (ou un temps de prothrombine supérieur à 100 secondes), ou lorsque qu'au moins 3 critères sont présents parmi les suivants : INR supérieur à 3,5 (ou un temps de prothrombine supérieur à 50 secondes), bilirubinémie supérieure à 300  $\mu\text{mol/L}$ , âge du patient inférieur à 10 ans ou supérieur à 40 ans, ou un délai supérieur à 7 jours entre l'apparition d'un ictère cutanéomuqueux et d'une encéphalopathie [77].

Dans une étude de 2007, Escudié et al. ont montré que l'apparition de diarrhée dans un intervalle inférieur à 8 heures après l'ingestion d'amanite phalloïde était un facteur prédictif fort de décès (avec une précision de 87 %). Ils ont également montré la supériorité des critères du KCH pour les causes non liées à l'intoxication au paracétamol sur les critères de Ganzert et de Clichy (avec une précision respective de 100 %, 85 % et 85 %) [77].

## **7 Retard diagnostique et retard de prise en charge**

On remarque un réel retard à la pose du diagnostic d'intoxication aux amanites phalloïdes et du syndrome phalloïdien. Cela s'explique simplement par la survenue tardive des symptômes, et leur aspect aspécifique, similaire à une gastro-entérite aiguë. De plus, la phase de latence peut être faussement rassurante lorsque la consommation de champignon n'a pu être corrélée aux

symptômes ou que l'évolution du syndrome phalloïdien est mal connue de l'urgentiste, et peut créer un réel retard de prise en charge, pouvant augmenter la mortalité de l'événement.

Il serait intéressant de mettre en place des campagnes de publicité afin de sensibiliser les professionnels de santé concernés (pharmaciens, médecins généralistes et urgentistes) à la plus grande vigilance, dans les régions et aux périodes les plus à risque.

De même, former les médecins urgentistes à évoquer la consommation de champignons lors d'une consultation pour symptômes gastro-intestinaux, à prolonger la surveillance au-delà de la phase de latence et à l'administration des traitements recommandés pourrait améliorer la survie des patients intoxiqués.

# Références

- [1] Eren SH, Demirel Y, Ugurlu S, Korkmaz I, Aktas C, Güven FMK. Mushroom poisoning: retrospective analysis of 294 cases. *Clin Sao Paulo Braz* 2010;65:491–6. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322010000500006>.
- [2] Diaz JH. Evolving global epidemiology, syndromic classification, general management, and prevention of unknown mushroom poisonings. *Crit Care Med* 2005;33:419–26. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000153530.32162.b7>.
- [3] Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR, Bailey JE, Ford M. 2012 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 30th Annual Report. *Clin Toxicol Phila Pa* 2013;51:949–1229. <https://doi.org/10.3109/15563650.2013.863906>.
- [4] Schmutz M, Carron P-N, Yersin B, Trueb L. Mushroom poisoning: a retrospective study concerning 11-years of admissions in a Swiss Emergency Department. *Intern Emerg Med* 2018;13:59–67. <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1585-5>.
- [5] Sinno-Tellier S. Surveillance nationale des intoxications alimentaires par des champignons : bilan des cas rapportés au réseau des centres antipoison de 2010 à 2017 en France métropolitaine / National surveillance of food poisoning by mushrooms: cases reported to the network of Poison Control Centres from 2010 to 2017 n.d.:13.
- [6] Diaz JH. Mistaken Mushroom Poisonings. *Wilderness Environ Med* 2016;27:330–5. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2015.12.015>.
- [7] Alves A, Gouveia Ferreira M, Paulo J, França A, Carvalho A. Mushroom poisoning with *Amanita phalloides* - a report of four cases. *Eur J Intern Med* 2001;12:64–6. [https://doi.org/10.1016/s0953-6205\(00\)00127-8](https://doi.org/10.1016/s0953-6205(00)00127-8).
- [8] Diaz JH. Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings. *Crit Care Med* 2005;33:427–36. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000153531.69448.49>.
- [9] Vetter J. Toxins of *Amanita phalloides*. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology* 1998;36:13–24. [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(97\)00074-3](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(97)00074-3).
- [10] Barceloux DG. *Medical Toxicology of Natural Substances: Foods, Fungi, Medicinal Herbs, Plants, and Venomous Animals*. John Wiley & Sons; 2008.
- [11] Wennig R, Eyer F, Schaper A, Zilker T, Andresen-Streichert H. Mushroom Poisoning. *Dtsch Arzteblatt Int* 2020;117:701–8. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0701>.
- [12] Trueb L, Carron P-N, Saviuc P. [Mushroom poisoning]. *Rev Med Suisse* 2013;9:1465–70, 1472.
- [13] Karlson-Stiber C, Persson H. Cytotoxic fungi--an overview. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology* 2003;42:339–49. [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(03\)00238-1](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(03)00238-1).
- [14] Santi L, Maggioli C, Mastroberto M, Tufoni M, Napoli L, Caraceni P. Acute Liver Failure Caused by *Amanita phalloides* Poisoning. *Int J Hepatol* 2012;2012:487480. <https://doi.org/10.1155/2012/487480>.
- [15] Faulstich H. New aspects of *amanita* poisoning. *Klin Wochenschr* 1979;57:1143–52. <https://doi.org/10.1007/BF01491754>.



- [16] Diaz JH. Amatoxin-Containing Mushroom Poisonings: Species, Toxidromes, Treatments, and Outcomes. *Wilderness Environ Med* 2018;29:111–8. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2017.10.002>.
- [17] Sanz P, Reig R, Borrás L, Martínez J, Máñez R, Corbella J. Disseminated intravascular coagulation and mesenteric venous thrombosis in fatal *Amanita* poisoning. *Hum Toxicol* 1988;7:199–201. <https://doi.org/10.1177/096032718800700218>.
- [18] Soysal D, Cevik C, Saklamaz A, Yetimlar Y, Unsal B. Coagulation disorders secondary to acute liver failure in *Amanita phalloides* poisoning: a case report. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol* 2006;17:198–202.
- [19] Kucuk HF, Karasu Z, Kilic M, Nart D. Liver failure in transplanted liver due to *Amanita falloides*. *Transplant Proc* 2005;37:2224–6. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.03.107>.
- [20] Kerjaschki D. Lymphatic neoangiogenesis in human neoplasia and transplantation as experiments of nature. *Kidney Int* 2005;68:1967–8. <https://doi.org/10.1038/ki.2005.23>.
- [21] Ward J, Kapadia K, Brush E, Salhanick SD. Amatoxin poisoning: case reports and review of current therapies. *J Emerg Med* 2013;44:116–21. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.02.020>.
- [22] Beuhler M, Lee DC, Gerkin R. The Meixner test in the detection of alpha-amanitin and false-positive reactions caused by psilocin and 5-substituted tryptamines. *Ann Emerg Med* 2004;44:114–20. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2004.03.017>.
- [23] Baumann K, Münter K, Faulstich H. Identification of structural features involved in binding of alpha-amanitin to a monoclonal antibody. *Biochemistry* 1993;32:4043–50. <https://doi.org/10.1021/bi00066a027>.
- [24] Garcia J, Costa VM, Carvalho A, Baptista P, de Pinho PG, de Lourdes Bastos M, et al. *Amanita phalloides* poisoning: Mechanisms of toxicity and treatment. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc* 2015;86:41–55. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.09.008>.
- [25] Wieland T. Interaction of phallotoxins with actin. *Adv Enzyme Regul* 1976;15:285–300. [https://doi.org/10.1016/0065-2571\(77\)90021-8](https://doi.org/10.1016/0065-2571(77)90021-8).
- [26] Wieland T, Faulstich H. Amatoxins, phallotoxins, phallolysin, and antamanide: the biologically active components of poisonous *Amanita* mushrooms. *CRC Crit Rev Biochem* 1978;5:185–260. <https://doi.org/10.3109/10409237809149870>.
- [27] Turcotte A, Gicquaud C, Gendreau M, St-Pierre S. Séparation des virotoxines du champignon *Amanita virosa* et étude comparative de leur interaction sur l'actine in vitro. *Can J Biochem Cell Biol* 2011. <https://doi.org/10.1139/o84-169>.
- [28] Loranger A, Tuchweber B, Gicquaud C, St-Pierre S, Côté MG. Toxicity of peptides of *Amanita virosa* mushrooms in mice. *Fundam Appl Toxicol Off J Soc Toxicol* 1985;5:1144–52. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(85\)90151-4](https://doi.org/10.1016/0272-0590(85)90151-4).
- [29] Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: Part I. *J Emerg Med* 2005;28:53–62. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2004.08.013>.
- [30] Magdalan J, Ostrowska A, Piotrowska A, Gomułkiewicz A, Podhorska-Okolów M, Patrzałek D, et al. Benzylpenicillin, acetylcysteine and silibinin as antidotes in human hepatocytes intoxicated with alpha-amanitin. *Exp Toxicol Pathol Off J Ges Toxikol Pathol* 2010;62:367–73. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2009.05.003>.
- [31] Magdalan J, Piotrowska A, Gomułkiewicz A, Sozański T, Podhorska-Okolów M, Szelağ A, et al. Benzylpenicillin and acetylcysteine protection from  $\alpha$ -amanitin-induced apoptosis in

- human hepatocyte cultures. *Exp Toxicol Pathol Off J Ges Toxikol Pathol* 2011;63:311–5. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2010.02.004>.
- [32] Himmelmann A, Mang G, Schnorf-Huber S. Lethal ingestion of stored *Amanita phalloides* mushrooms. *Swiss Med Wkly* 2001;131:616–7. <https://doi.org/2001/41/smw-09831>.
- [33] Enjalbert F, Gallion C, Jehl F, Monteil H. Toxin content, phallotoxin and amatoxin composition of *Amanita phalloides* tissues. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology* 1993;31:803–7. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(93\)90386-w](https://doi.org/10.1016/0041-0101(93)90386-w).
- [34] Garcia J, Oliveira A, de Pinho PG, Freitas V, Carvalho A, Baptista P, et al. Determination of amatoxins and phallotoxins in *Amanita phalloides* mushrooms from northeastern Portugal by HPLC-DAD-MS. *Mycologia* 2015;107:679–87. <https://doi.org/10.3852/14-253>.
- [35] Sun J, Zhang Y-T, Niu Y-M, Li H-J, Yin Y, Zhang Y-Z, et al. Effect of Biliary Drainage on the Toxicity and Toxicokinetics of *Amanita exitialis* in Beagles. *Toxins* 2018;10. <https://doi.org/10.3390/toxins10060215>.
- [36] Jaeger A, Jehl F, Flesch F, Sauder P, Kopferschmitt J. Kinetics of amatoxins in human poisoning: therapeutic implications. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:63–80. <https://doi.org/10.3109/15563659309000374>.
- [37] Thiel C, Thiel K, Klingert W, Diewold A, Scheuermann K, Hawerkamp E, et al. The enterohepatic circulation of amanitin: kinetics and therapeutical implications. *Toxicol Lett* 2011;203:142–6. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.03.016>.
- [38] Parant F, Peltier L, Lardet G, Pulce C, Descotes J, Moulisma M. [Phalloidin syndrome: role of Elisa-based assay for the detection of alpha- and gamma-amanitins in urine. Preliminary results]. *Acta Clin Belg* 2006;61 Suppl 1:11–7. <https://doi.org/10.1179/acb.2006.063>.
- [39] Butera R, Locatelli C, Coccini T, Manzo L. Diagnostic accuracy of urinary amanitin in suspected mushroom poisoning: a pilot study. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:901–12. <https://doi.org/10.1081/clt-200035472>.
- [40] Bever CS, Barnych B, Hnasko R, Cheng LW, Stanker LH. A New Conjugation Method Used for the Development of an Immunoassay for the Detection of Amanitin, a Deadly Mushroom Toxin. *Toxins* 2018;10. <https://doi.org/10.3390/toxins10070265>.
- [41] Madhok M, Scalzo AJ, Blume CM, Neuschwander-Tetri BA, Weber JA, Thompson MW. *Amanita bisporigera* ingestion: mistaken identity, dose-related toxicity, and improvement despite severe hepatotoxicity. *Pediatr Emerg Care* 2006;22:177–80. <https://doi.org/10.1097/01.pec.0000202459.49731.33>.
- [42] Vale JA. Position statement: gastric lavage. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:711–9. <https://doi.org/10.3109/15563659709162568>.
- [43] Vale JA, Kulig K, American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:933–43. <https://doi.org/10.1081/clt-200045006>.
- [44] Juurlink DN. Activated charcoal for acute overdose: a reappraisal. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:482–7. <https://doi.org/10.1111/bcp.12793>.
- [45] Poucheret P, Fons F, Doré JC, Michelot D, Rapior S. Amatoxin poisoning treatment decision-making: pharmaco-therapeutic clinical strategy assessment using multidimensional multivariate statistic analysis. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology* 2010;55:1338–45. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.02.005>.

- [46] Enjalbert F, Rapior S, Nouguier-Soulé J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:715–57. <https://doi.org/10.1081/clt-120014646>.
- [47] Schneider SM, Michelson EA, Vanscoy G. Failure of N-acetylcysteine to reduce alpha amanitin toxicity. *J Appl Toxicol JAT* 1992;12:141–2. <https://doi.org/10.1002/jat.2550120211>.
- [48] Tong TC, Hernandez M, Richardson WH, Betten DP, Favata M, Riffenburgh RH, et al. Comparative treatment of alpha-amanitin poisoning with N-acetylcysteine, benzylpenicillin, cimetidine, thioctic acid, and silybin in a murine model. *Ann Emerg Med* 2007;50:282–8. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.12.015>.
- [49] Akin S, Aliustaoglu M, Aydın D. The Effects of N-acetylcysteine in Patients with Amanita phalloides Intoxication 2013.
- [50] Karimi G, Vahabzadeh M, Lari P, Rashedinia M, Moshiri M. “Silymarin”, a promising pharmacological agent for treatment of diseases. *Iran J Basic Med Sci* 2011;14:308–17.
- [51] Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian J Med Res* 2006;124:491–504.
- [52] Mengs U, Pohl R-T, Mitchell T. Legalon® SIL: the antidote of choice in patients with acute hepatotoxicity from amatoxin poisoning. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13:1964–70. <https://doi.org/10.2174/138920112802273353>.
- [53] Moroni F, Fantozzi R, Masini E, Mannaioni PF. A trend in the therapy of Amanita phalloides poisoning. *Arch Toxicol* 1976;36:111–5. <https://doi.org/10.1007/BF00351969>.
- [54] Giannini L, Vannacci A, Missanelli A, Mastroianni R, Mannaioni PF, Moroni F, et al. Amatoxin poisoning: a 15-year retrospective analysis and follow-up evaluation of 105 patients. *Clin Toxicol Phila Pa* 2007;45:539–42. <https://doi.org/10.1080/15563650701365834>.
- [55] Garcia J, Costa VM, Carvalho ATP, Silvestre R, Duarte JA, Dourado DFAR, et al. A breakthrough on Amanita phalloides poisoning: an effective antidotal effect by polymyxin B. *Arch Toxicol* 2015;89:2305–23. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1582-x>.
- [56] Mas A. Mushrooms, amatoxins and the liver. *J Hepatol* 2005;42:166–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.12.003>.
- [57] Köppel C. Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. *Toxicol Off J Int Soc Toxinology* 1993;31:1513–40. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(93\)90337-i](https://doi.org/10.1016/0041-0101(93)90337-i).
- [58] Lionte C, Sorodoc L, Simionescu V. Successful treatment of an adult with Amanita phalloides-induced fulminant liver failure with molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Romanian J Gastroenterol* 2005;14:267–71.
- [59] Bergis D, Friedrich-Rust M, Zeuzem S, Betz C, Sarrazin C, Bojunga J. Treatment of Amanita phalloides intoxication by fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus®). *J Gastrointest Liver Dis JGLD* 2012;21:171–6.
- [60] Shi Y, He J, Chen S, Zhang L, Yang X, Wang Z, et al. MARS: optimistic therapy method in fulminant hepatic failure secondary to cytotoxic mushroom poisoning – a case report. *Liver* 2002;22:78–80. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2002.00017.x>.
- [61] Hydzik P, Gawlikowski T, Ciszowski K, Kwella N, Sein Anand J, Wójcicki M, et al. [Liver albumin dialysis (MARS)--treatment of choice in Amanita phalloides poisoning?]. *Przegl Lek* 2005;62:475–9.

- [62] J SA, Z C, P H. Molecular adsorbent recirculating system--MARS as a bridge to liver transplantation in amanita phalloides intoxication. *Przegl Lek* 2005;62:480–1.
- [63] Stankiewicz R, Lewandowski Z, Kotulski M, Patkowski W, Krawczyk M. Effectiveness of Fractionated Plasma Separation and Adsorption as a Treatment for Amanita Phalloides Poisoning. *Ann Transplant* 2016;21:428–32. <https://doi.org/10.12659/aot.897351>.
- [64] Gerth HU, Pohlen M, Pavenstädt H, Schmidt H. [Extracorporeal liver support of liver failure]. *Z Gastroenterol* 2017;55:383–93. <https://doi.org/10.1055/s-0043-100020>.
- [65] Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR, Post AB, Gramlich T, Henderson JM, et al. Mushroom poisoning--from diarrhea to liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3195–8. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.05283.x>.
- [66] Pinson CW, Daya MR, Benner KG, Norton RL, Deveney KE, Ascher NL, et al. Liver transplantation for severe Amanita phalloides mushroom poisoning. *Am J Surg* 1990;159:493–9. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(05\)81254-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)81254-1).
- [67] Beckurts KT, Hölscher AH, Heidecke CD, Zilker TR, Natrath W, Siewert JR. [The role of liver transplantation in the treatment of acute liver failure following Amanita phalloides poisoning]. *Dtsch Med Wochenschr* 1997;122:351–5. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1047620>.
- [68] Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. *J Hepatol* 2005;42:202–9. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.10.023>.
- [69] Panaro F, Andorno E, Morelli N, Casaccia M, Bottino G, Ravazzoni F, et al. Liver transplantation represents the optimal treatment for fulminant hepatic failure from Amanita phalloides poisoning. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant* 2006;19:344–5. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2006.00275.x>.
- [70] Karvellas CJ, Tillman H, Leung AA, Lee WM, Schilsky ML, Hameed B, et al. Acute liver injury and acute liver failure from mushroom poisoning in North America. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2016;36:1043–50. <https://doi.org/10.1111/liv.13080>.
- [71] Rapports annuels - Notfallnummer 145: Hilfe bei Vergiftungen. Kostenlose Auskunft. n.d. [https://www.toxinfo.ch/jahresberichte-neu\\_fr](https://www.toxinfo.ch/jahresberichte-neu_fr) (accessed September 1, 2021).
- [72] Sparrelid E, Gilg S, van Gulik TM. Systematic review of MARS treatment in post-hepatectomy liver failure. *HPB* 2020;22:950–60. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.03.013>.
- [73] Tandon R, Froghi S. Artificial liver support systems. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:1164–79. <https://doi.org/10.1111/jgh.15255>.
- [74] Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: The RELIEF trial. *Hepatology* 2013;57:1153–62. <https://doi.org/10.1002/hep.26185>.
- [75] Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, Claes K, Maes B, Kuypers D, et al. Detoxifying capacity and kinetics of prometheus--a new extracorporeal system for the treatment of liver failure. *Blood Purif* 2005;23:349–58. <https://doi.org/10.1159/000086885>.
- [76] Garcia J, Costa VM, Bovolini A, Duarte JA, Rodrigues DF, de Lourdes Bastos M, et al. An effective antidotal combination of polymyxin B and methylprednisolone for  $\alpha$ -amanitin intoxication. *Arch Toxicol* 2019;93:1449–63. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02426-5>.
- [77] Escudié L, Francoz C, Vinel J-P, Moucari R, Cournot M, Paradis V, et al. Amanita phalloides poisoning: reassessment of prognostic factors and indications for emergency

liver transplantation. J  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.10.013>.

Hepatol

2007;46:466–73.



**AUTEUR : Nom :** DELATTRE

**Prénom :** Edouard

**Date de Soutenance :** 15/12/2021

**Titre de la Thèse :** 30 ans d'intoxication à l'amanite phalloïde : étude descriptive au centre antipoison de Lille

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement :** Médecine Générale

**DES + spécialité :** Médecine Générale

**Mots-clés :** Amanite phalloïde, Centre antipoison, Prise en charge, Caractéristiques cliniques

### Résumé :

**Contexte :** L'amanite phalloïde est l'espèce de champignons la plus mortelle en France. Elle est responsable de l'apparition d'une cytolyse hépatique majeure pouvant mener à une hépatite fulminante. Son traitement est donc urgent et il n'existe pas d'antidote à ce jour. Le centre antipoison de Lille renseigne le public et les professionnels de santé sur divers types d'intoxication et notamment les champignons. L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques cliniques, les modalités de prise en charge et le devenir des patients ayant consommé une amanite phalloïde pour lesquels un avis a été pris auprès du centre antipoison de Lille.

**Matériel et Méthodes :** Etude descriptive rétrospective monocentrique de 35 cas d'intoxication par ingestion d'amanite phalloïde ayant fait l'objet d'un appel au CAP de Lille, entre le 1<sup>er</sup> janvier 1990 et le 31 décembre 2020.

**Résultats :** 35 patients étaient inclus avec une moyenne d'1,6 appels par an passés au CAP après 2011. Les victimes étaient majoritairement des hommes (60,1 %), entre 18 et 65 ans (52,9 %). Le délai moyen d'apparition des symptômes était de 9,4 h après l'ingestion ils se traduisaient dans 100% des cas par des douleurs abdominales, des vomissements et des diarrhées. Une cytolyse hépatique était retrouvée chez 28 patients (77,14 %), insuffisance hépatocellulaire chez 18 (51,4 %) et une IRA chez 11 (31,4 %). Le recours à la NAC, la silibinine et la pénicilline G était employé respectivement chez 29 (82,85 %), 18 (51,4 %) et 8 patients (22,9 %). 3 patients (8,6 %) ont bénéficié d'une transplantation hépatique. Le taux de mortalité était de 11,4 % (4 patients).

**Conclusion :** Le centre antipoison de Lille reçoit, chaque année, des appels pour des intoxications à l'amanite phalloïde. Le taux de mortalité retrouvé dans cette étude concorde avec les études similaires. Une étude au niveau national permettrait de définir les régions à risque afin de sensibiliser le public et les professionnels de santé à ce type d'intoxication.

### Composition du Jury :

**Président :** Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

**Assesseurs :** Madame le Docteur Sophie GAUTIER  
Monsieur le Docteur Jean-Marie RENARD

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Philippe GROSSET