

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 31 janvier 2014
Par SOUDJAY Zalihta**

**ANALYSE DES CAS D'INTOXICATIONS PHALLOÏDIENNES SUR LE
TERRITOIRE DE COMPÉTENCE DU CENTRE ANTIPOISON DE LILLE**

Membres du jury :

Président :

Courtecuisse Régis
Professeur des Universités - Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseurs :

Moreau Pierre Arthur
Maître de Conférences - Faculté de Pharmacie de Lille

Standaert Annie
Maître de Conférences - Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur :

Lembrez Marie
Pharmacien - Wattignies



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 – 59006
LILLE Cedex

☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Patrick PELAYO
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Monique CAPRON
	Professeur Salem KACET
	Madame Stéphanie DAMAREY
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER
	Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie–Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3

M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
<hr/>			
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
<hr/>			
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique

Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie

M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

- A Monsieur Courtecuisse, merci d'avoir accepté d'être mon conseiller de thèse et mon président du Jury. Je vous remercie également pour la qualité de vos enseignements, qui font partie de ceux que j'ai le plus apprécié lors de mes études de pharmacie.
- A Monsieur Moreau, merci pour votre disponibilité et d'avoir accepté de faire partie de mon jury.
- A Madame Standaert, merci de me faire l'honneur de juger mon travail, et d'avoir accepté de faire partie de mon jury en tant qu'assesseur.
- A Madame Lembrez, merci pour votre disponibilité, votre écoute et votre soutien. J'ai appris énormément à vos côtés. J'ai été très heureuse de travailler au sein de votre merveilleuse équipe et j'en garde de très bons souvenirs. Je tiens par la même occasion à remercier Bouchra, Catherine, Isabelle, Sylvie et Valérie.
- A Madame Mathieu-Nolf, merci de m'avoir permis d'exploiter les nombreuses données colligées au sein de votre service. Ce travail n'aurait pas été possible sans votre accord. Un grand merci également à Monsieur Peucelle pour son aide.
- A Rémy Péan, Antonio Valero, Daniel Réaudin, Jacques Guinberteau, Jean Mornand, Jean-Pierre Dechaume, Jean-Pierre Augst, membres de Mycodb. Vous m'avez donné vos accords pour l'utilisation de différentes photos de champignons dont vous êtes les auteurs, et je vous en suis très reconnaissante.
- A mes parents, merci pour votre amour, vos conseils et votre soutien tout au long de ces études. J'ai également une pensée particulière pour Amina, ma très chère grande sœur ainsi que le reste de ma famille.
- A Rachid, mon inséparable, je n'aurais jamais les mots assez justes pour te remercier pour ton soutien et tes encouragements.
- A toutes mes amies : Mahassine, Mélanie, Karima, Nawal... et tous les autres, j'ai eu une pensée particulière pour vous.

Table des matières

Introduction	12
Première partie : Généralités sur les champignons	13
I. Définition	14
II. Origines possibles	14
III. Anatomie du champignon	14
III.1 Appareil végétatif	14
III.2 Appareil reproducteur	15
III.3 Eléments macroscopiques observables	16
III.3.1 Le chapeau	17
III.3.1.1 Formes	17
III.3.1.2 Marges	17
III.3.1.3 Surfaces	18
III.3.1.4 Autres caractéristiques	18
III.3.2 L'hyménophore	18
III.3.3 Couleur de la sporée	19
III.3.4 Le pied	19
III.3.5 La chair	21
IV. Cycle de vie du champignon	22
V. Mode de vie des champignons	23
V.1 Système de nutrition	23
V.2 Autres besoins des champignons	24
VI. Rôle des champignons	24
VII. Classification des champignons	25
VII.1 La taxonomie	25
VII.2 La systématique	25
VII.3 La nomenclature	26
VIII. Conseils de cueillette	26

VIII.1	Aspect législatif	26
VIII.2	Aspect pratique	27
Deuxième partie : Généralités sur le syndrome phalloïdien		29
I.	Définition	30
II.	Espèces mises en cause.....	30
II.1	Les amanites	30
II.1.1	<i>Amanita phalloides</i> (Amanite phalloïde)	31
II.1.2	<i>Amanita virosa</i> (Amanite vireuse).....	32
II.1.3	<i>Amanita verna</i> (Amanite printanière).....	33
II.2	Les lépiotes	34
II.2.1	<i>Lepiota brunneoincarnata</i> (Lépiote brun incarnat).....	34
II.2.2	<i>Lepiota brunneolilacina</i> (Lépiote brun lilas)	35
II.2.3	<i>Lepiota josserandii</i> (Lépiote de Josserand).....	36
II.2.4	<i>Lepiota helveola</i> (Lépiote brunâtre).....	37
II.2.5	<i>Lepiota pseudohelveola</i> (Lépiote fausse helvéole des sables)	38
II.3	Les galères	39
III.	Les toxines phalloïdiennes.....	40
III.1	Les amatoxines	40
III.1.1	Structure et propriétés physicochimiques	40
III.1.2	Propriétés pharmacocinétiques	41
III.1.3	Mécanisme d'action.....	42
III.2	Les phallotoxines.....	42
III.2.1	Structures et propriétés physicochimiques	42
III.2.2	Mécanisme d'action.....	43
III.3	Les virotoxines.....	44
III.4	La phallolysine	44
IV.	Symptomatologie	45
IV.1	Phase digestive	45
IV.2	Phase asymptomatique	45

IV.3	Phase d'atteinte hépatique	45
IV.4	Récapitulatif	46
V.	Diagnostic et facteurs pronostiques	46
V.1	Le diagnostic	46
V.1.1	Identification du champignon	46
V.1.2	Diagnostic clinique	46
V.1.3	Diagnostic biologique	47
V.1.3.1	La chromatographie liquide haute performance (CLHP)	47
V.1.3.2	La radioimmunologie (RIA).....	47
V.1.3.3	La méthode ELISA (Enzym Linked Immunosorbent Assay)	49
V.1.3.4	Test du papier journal.....	50
V.2	Facteurs pronostiques	51
VI.	Traitement de l'intoxication phalloïdienne	52
VI.1	Réanimation symptomatique	52
VI.2	Épuration digestive	52
VI.3	Épuration rénale et extrarénale	52
VI.4	Traitement « antitoxique »	54
VI.4.1	La silibinine	54
VI.4.2	La N acétylcystéine	57
VI.4.3	La pénicilline G.....	58
VI.4.4	Conclusion sur l'efficacité des antidotes.....	59
VI.5	Traitement de l'insuffisance hépatocellulaire	59
VI.6	Transplantation hépatique	59
VI.6.1	Surveillance de l'intoxiqué	59
VI.6.2	Critères de transplantation	60
VI.6.3	Techniques de transplantation	61
VI.7	Traitements anecdotiques	61
VI.7.1	L'acide thioctique.....	62
VI.7.2	La cimétidine	62

VI.7.3 Stéroïdes.....	63
VI.7.4 Le traitement « empirique » du Dr Bastien	63
Troisième partie : Analyse des cas d'intoxications phalloïdiennes au Centre Antipoison de Lille entre 2001 et 2011	64
I. Présentation des CAP	65
I.1 Historique	65
I.2 Missions.....	65
I.2.1 Rôle principal.....	65
I.2.2 Autres missions	67
I.2.2.1 Toxicovigilance.....	67
I.2.2.2 Pharmacovigilance	67
I.2.2.3 Cosmétovigilance	68
I.2.2.4 Tératovigilance	68
I.2.2.5 Formation des étudiants	68
I.2.2.6 Recherche et expertise	68
I.2.2.7 Education sanitaire	68
I.2.2.8 Astreinte nationale.....	69
I.3 Organisation des CAP en France	69
I.3.1 Structure.....	69
I.3.2 Personnel	70
I.3.3 Moyens documentaires et outils	70
I.3.4 Gestion de la réponse téléphonique.....	71
II. Etude des cas d'intoxications phalloïdiennes recensées entre 2001 et 2011 au Centre Anti-Poison de Lille	72
II.1 Objectifs et méthode.....	72
II.2 Résultats.....	72
II.2.1 Variation annuelle.....	72
II.2.2 Variation mensuelle.....	73
II.2.3 Variation journalière	74

II.2.4 Sexe de l'intoxiqué	74
II.2.5 Age de l'intoxiqué	75
II.2.6 Origine géographique de l'intoxiqué	75
II.2.7 Circonstances d'exposition.....	77
II.2.8 Lieu d'exposition.....	77
II.2.9 Demandeur	78
II.2.10 Champignons incriminés	79
II.2.11 Symptomatologie au moment de la prise en charge médicale	80
II.2.12 Gravité rétrospective de l'intoxication	80
II.2.13 Exemple de cas clinique	81
III. Analyse des résultats.....	82
Conclusion	84
Liste des abréviations.....	85
Glossaire	87
Table des figures.....	91
Table des tableaux.....	93
Annexes	94
Bibliographie	100

Introduction

Lors de mes études, j'ai été amenée, comme chaque étudiant en pharmacie, à être initiée à l'art qu'est la mycologie. Nous avons pu, grâce à des heures de cours malheureusement peu nombreuses, et quelques sorties sur le terrain, acquérir les bases nécessaires à l'identification des champignons, qui est une chose moins aisée que ce que l'on pourrait croire.

En effet, beaucoup d'amateurs de cueillette de champignons ne prennent pas conscience que l'art de la mycologie ne s'improvise pas. A cause du manque de connaissance de certains, on compte chaque année de nombreux cas d'intoxications aux champignons très souvent dues à une confusion avec des espèces comestibles. Cette année, l'Institut national de Veille Sanitaire a déjà répertorié 546 cas d'intoxications entre le 1^{er} juillet et le 6 octobre, dont un cas grave chez un enfant de 18 mois ayant nécessité une transplantation hépatique [1].

J'ai décidé de m'intéresser à ces cas d'intoxications pouvant avoir de graves conséquences et plus particulièrement au syndrome phalloïdien. Bien que ce ne soit pas le syndrome mycotoxique le plus fréquent, il est très souvent à l'origine des cas d'intoxications les plus graves, pouvant aller jusqu'au décès de l'intoxiqué. Il faut cependant souligner le fait que le taux de mortalité a chuté ces dernières années grâce aux nombreux progrès dans le domaine de la réanimation, de la transplantation et la mise en place de traitements « antitoxiques ».

De surcroît, de plus en plus de personnes ont le réflexe d'appeler le centre antipoison le plus proche lorsqu'elles pensent être victime d'intoxication. Ainsi, les médecins des centres antipoison, spécialistes en toxicologie clinique, peuvent donner la conduite à tenir la plus appropriée au vu de la situation et des symptômes décrits par l'intoxiqué présumé.

L'objectif de ce travail est d'essayer de dresser un bilan des cas d'intoxications phalloïdiennes présumées ou avérées dans le Nord-Pas-de-Calais et ses alentours. Nous allons au préalable rappeler quelques généralités sur les champignons trop souvent méconnues par le grand public. Dans un second temps, nous nous intéresserons plus particulièrement au syndrome phalloïdien, aux symptômes qu'il provoque et aux traitements de cette intoxication. Enfin, nous nous attarderons sur certaines données recueillies au centre antipoison de Lille concernant le syndrome phalloïdien, afin de tenter de remplir l'objectif précité.

Première partie : Généralités sur les champignons

Malgré l'engouement grandissant pour la cueillette de champignons en France, les principales caractéristiques du règne fongique restent trop souvent méconnues du grand public. Il paraît donc important de faire le point sur la définition d'un champignon et de rappeler quelques généralités.

I. Définition

Bien que les champignons partagent certains caractères avec les animaux et les végétaux, ils constituent un règne à part entière. Sept caractères fondamentaux permettent de définir le règne fongique ; les champignons sont des organismes :

- eucaryotes : un noyau cellulaire vrai renferme le matériel génétique,
- hétérotrophes vis-à-vis du carbone : ils ont besoin de trouver dans leur environnement des matières organiques préformées comme source de nourriture,
- absorbotrophes : contrairement aux végétaux qui « assimilent » grâce à la photosynthèse et aux animaux qui procèdent par ingestion, les champignons se nourrissent par absorption,
- développant un appareil végétatif ramifié, diffus et tubulaire,
- à paroi cellulaire chitineuse (contrairement aux végétaux ayant une paroi cellulosique),
- se reproduisant par des spores,
- avec des spores non flagellées ou exceptionnellement uniflagellées.

II. Origines possibles

Les origines du règne fongique sont encore mal connues. En effet, les champignons fossilisés étant rares, les maillons de leur évolution sont souvent manquants. Les tentatives de reconstitution phylogénétique sont donc, de ce fait, assez difficiles.

Toutefois, il semble que les champignons aient des origines très anciennes. Les Chytridiomycota, qui sont les plus primitifs des champignons « vrais » seraient apparus il y a environ 550 millions d'années, au Cambrien.

D'après les connaissances actuelles, les champignons semblent tous provenir d'une seule lignée évolutive et forment ainsi un ensemble monophylétique distinct des règnes végétal et animal.

III. Anatomie du champignon

III.1 Appareil végétatif

Les champignons sont des organismes ne possédant ni tiges, ni feuilles, ni racines : on parle alors de « thalle ». Ce thalle est un appareil végétatif constitué d'un ensemble de cellules végétatives allongées, ne formant pas de tissus au sens fonctionnel, et donc pas d'organes différenciés.

Le plus souvent, les cellules sont cloisonnées et articulées bout à bout : elles portent alors le nom d'hyphes (cas des champignons « supérieurs »). Ces hyphes vont s'associer pour former des filaments microscopiques et donner ainsi le mycélium, sorte de feutrage aranéen plus ou moins dense. Le mycélium étant rarement visible à l'œil nu, son observation se fait la plupart du temps à l'aide d'une loupe ou d'un microscope. Le champignon est généralement indéterminable à l'état de mycélium.

Dans d'autres cas moins fréquents, il n'y a pas de cloisons séparant les cellules les unes des autres : on parle alors de structure coenocytique ou de siphons. On retrouve notamment ce genre de structure chez quelques groupes inférieurs.

Enfin, il est à noter qu'il existe quelque cas particuliers où l'appareil végétatif reste unicellulaire (notamment chez les levures).

III.2 Appareil reproducteur

Comme tous les êtres vivants, les champignons visent à se reproduire. Lorsque les conditions le permettent et que l'organisme fongique est arrivé à un certain stade de développement, plusieurs mécanismes de reproduction peuvent se mettre en place.

Contrairement à ce qui peut être observé chez la majorité des végétaux, la reproduction des champignons est toujours discrète. Elle ne fait pas intervenir, par exemple, de fleur au sens botanique du terme.

Les champignons se reproduisent soit par voie asexuée, soit par voie sexuée. Il est important de préciser que beaucoup d'espèces ont recours à des phénomènes de reproduction asexuée ou sexuée selon les conditions, la phase du cycle ou d'autres facteurs déterminants. Dans ce cas, la phase asexuée est appelée anamorphe et la phase sexuée téléomorphe.

Des cellules particulières appelées spores vont être produites par le champignon, et ce quel que soit le mode de reproduction mis en place. Chez les champignons « supérieurs », cette production a généralement lieu au niveau du sporophore qui est une structure particulière différenciée par le champignon au moment adéquat. Les sporophores sont d'une infinie variété de taille et de forme ; les plus connus étant ceux des champignons « supérieurs » comme les bolets, les amanites ou les truffes. D'autres espèces produisent des sporophores microscopiques et donc beaucoup plus discrets. Il est à noter que les sporophores sont également appelés fructifications ou carpophores dans l'usage courant. Cependant, ces deux termes contenant le radical « fruit » ou « carpe » sont à proscrire du fait que les champignons ne produisent en aucun cas de fruit dans le sens botanique du terme.

Il est fondamental d'assimiler que lorsque l'on « cueille une amanite » (ou un autre champignon), on récolte en fait l'appareil reproducteur (le sporophore) d'un organisme souterrain presque invisible [2].

III.3 Éléments macroscopiques observables

L'observation de la partie visible d'un champignon permet l'identification de celui-ci. Cette partie visible ou sporophore est généralement constituée de plusieurs parties (figure 1).

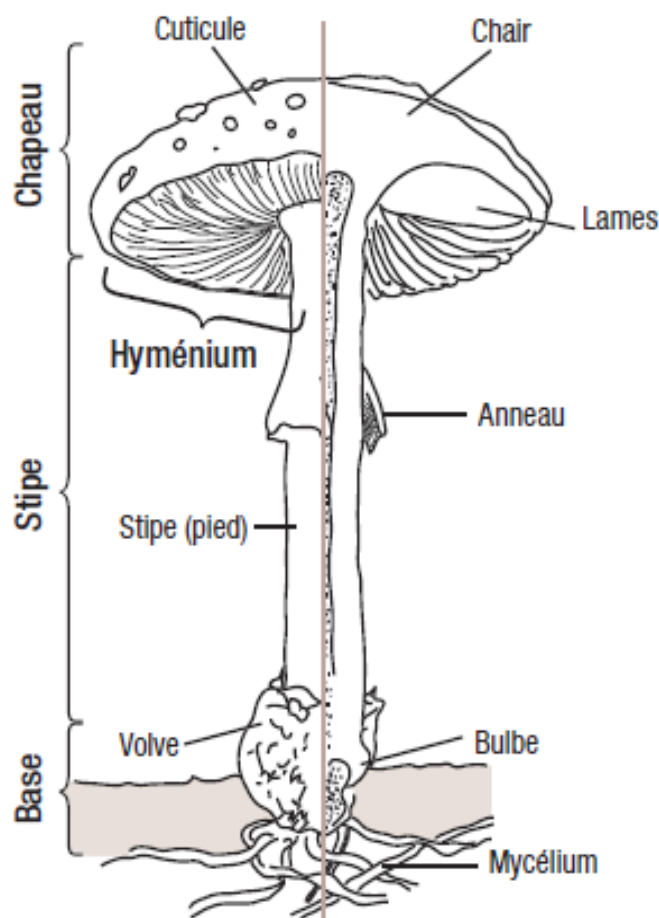


Figure 1 - Schéma général d'un champignon [3]

Pour identifier un champignon inconnu, il est important de s'attarder au préalable sur la forme et la silhouette générale de celui-ci. La présence ou non d'un chapeau ou d'un pied permet également d'établir une première classification.

D'autres caractères doivent ensuite être observés pour permettre l'identification d'une espèce.

III.3.1 Le chapeau

III.3.1.1 Formes

Il est d'abord nécessaire d'observer la forme du chapeau de dessus mais aussi de profil. Il existe un nombre important de formes de chapeau (figure 2).

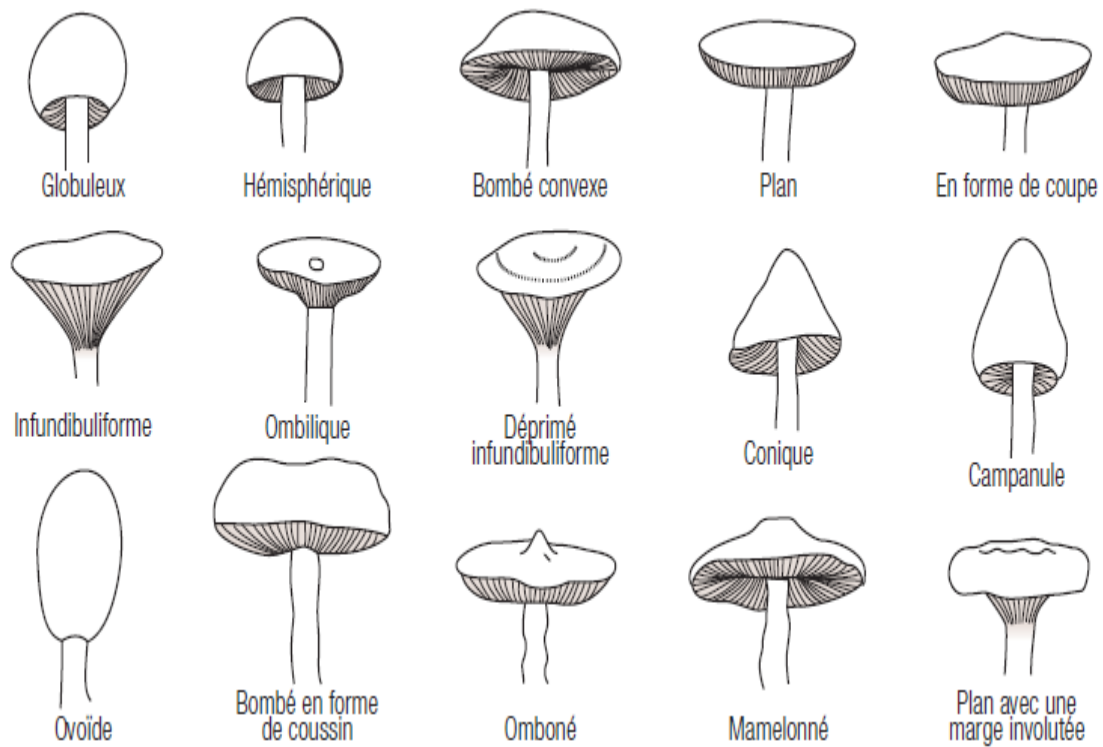


Figure 2 - Formes de chapeau [3]

III.3.1.2 Marges

Le bord du chapeau d'un champignon est appelé marge. Celle-ci peut être lisse, enroulée, relevée et même cannelée lorsque les stries sont profondes (figure 3).



Figure 3 - Marges de chapeau [3]

III.3.1.3 Surfaces

Il existe également plusieurs types de surfaces de chapeau (figure 4).

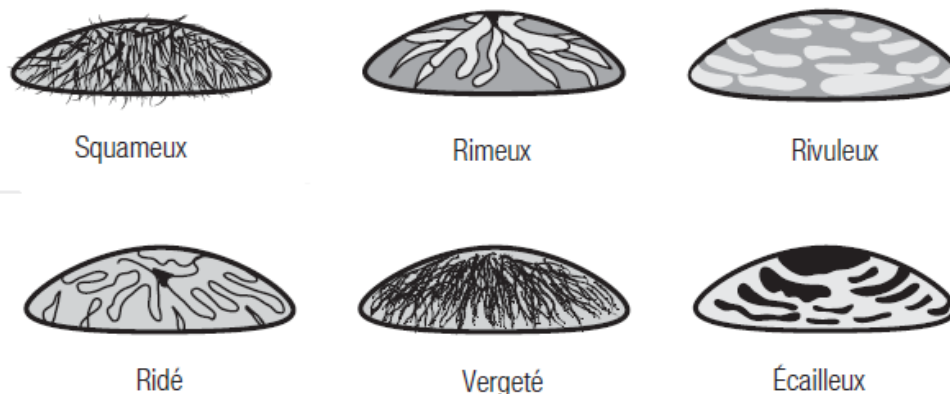


Figure 4 - Surfaces de chapeau [3]

III.3.1.4 Autres caractéristiques

D'autres caractéristiques du chapeau sont utiles à l'identification d'un champignon comme sa couleur, sa taille, son diamètre, ou éventuellement sa hauteur. Concernant sa couleur, elle peut être différente selon l'âge, le milieu et selon le degré d'imbibition chez les espèces dites hygrophanes. Ainsi, un chapeau de couleur brun foncé par temps humide peut devenir blanchâtre par temps sec. La description des couleurs peut s'avérer être un problème de taille du fait que chaque récolteur a ses propres références. L'usage d'un code de couleurs est recommandé mais malheureusement parfois impossible [2].

III.3.2 L'hyménophore

L'hyménophore est la surface portant l'hyménium, couche mono-cellulaire constituée de cellules fertiles. Cet hyménophore peut être lisse, rugueux, à alvéoles, à aiguillons, à plis, à tubes ou à lames. Lorsque l'hyménophore est lamellé, l'insertion des lames sur le pied doit être observée (figure 5). Ce caractère est plus facilement mis en évidence si l'on fait une coupe longitudinale. Les lames peuvent être adnées, décurrentes, libres, échancrées, collariées ou encore uncinées [2] [4].

Lorsque l'hyménophore est à tubes, on observera la taille des pores (qui peut varier d'une fraction de millimètres à plusieurs millimètres) mais également leur forme (arrondis, allongés, hexagonaux....) [4].



Figure 5 - Types d'insertion des lames [3]

III.3.3 Couleur de la sporée

La couleur de la sporée peut être différente de celle de l'hyménium. Pour réaliser une « sporée », il faut laisser le chapeau quelques heures sur un papier en atmosphère humide. Le dépôt obtenu constitue la sporée. Il faut noter que lorsque les champignons arrivent à maturité, les spores et les lames ont une coloration identique [3].

III.3.4 Le pied

Concernant le pied, les caractères importants à observer concernent son insertion (figure 6), sa forme générale (figure 7) ainsi que la forme de la base du stipe (figure 8), sa consistance, sa taille, sa longueur, sa forme, sa couleur et son ornementation (figure 9). Une attention particulière doit être portée à la présence ou l'absence d'un voile partiel (anneau, armille, cortine...) (figure 10) et d'un voile général (figure 11) qui sont des éléments très utiles à l'identification d'un champignon [2].

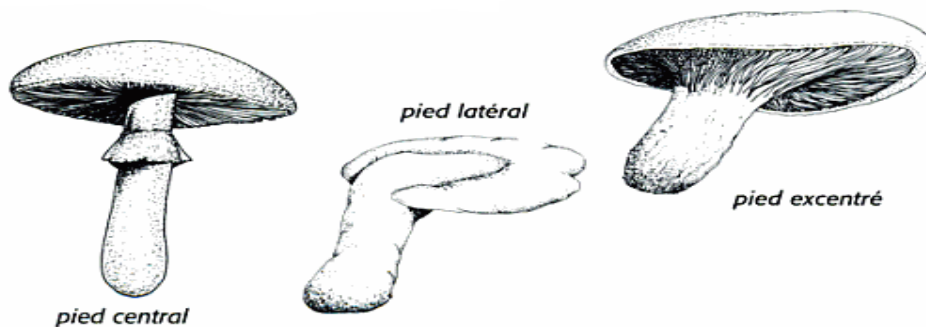


Figure 6 - Types d'insertion du pied [4]



Figure 7 - Formes de stipe [3]

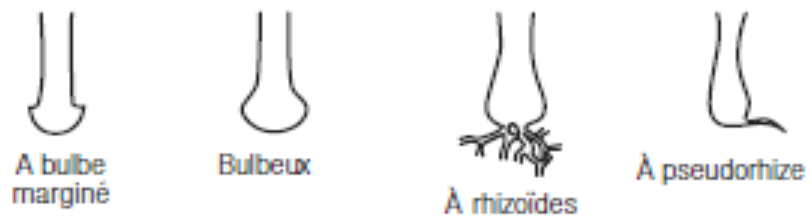


Figure 8 - Formes de la base du stipe [3]

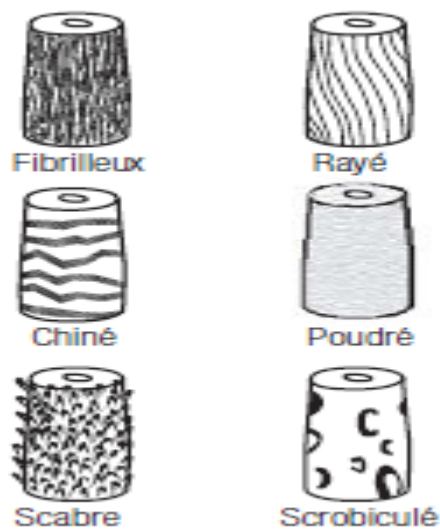


Figure 9 - Ornémentations du stipe [3]

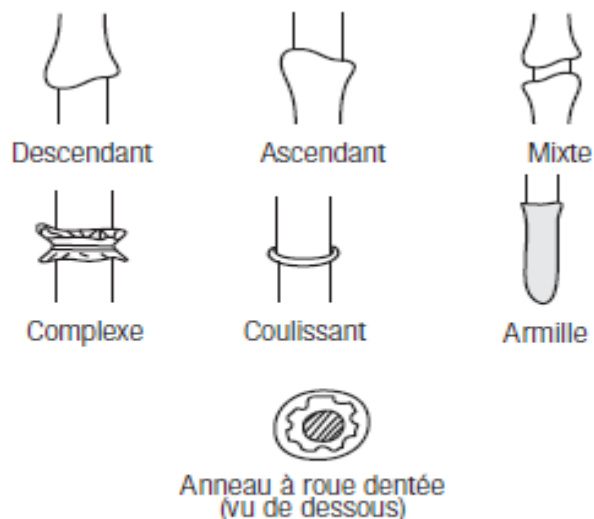


Figure 10 - Exemples de voile partiel [3]



Figure 11 - Exemples de voile général [3]

III.3.5 La chair

Concernant la chair, il est nécessaire d'observer son épaisseur, sa consistance, sa texture (figure 12), la présence éventuelle de latex à la cassure et la couleur. Cette dernière peut être différente dans le chapeau et le pied, elle doit donc être déterminée en coupant le champignon longitudinalement. Il peut également y avoir un changement de couleur lorsque les parties coupées sont exposées à l'air.

L'odeur est également une caractéristique importante : il est conseillé de triturer une partie du chapeau entre les doigts pour sentir un champignon. Enfin, bien qu'il y ait des risques, il est parfois important de noter la saveur, au moins pour certaines espèces ; il faut pour cela prélever un petit fragment de chapeau et le recracher après mastication. Cette opération peut être restreinte aux genres déjà déterminés (espèces présumées non toxiques, genre pour lequel la saveur est une caractéristique importante...) [2] [4].

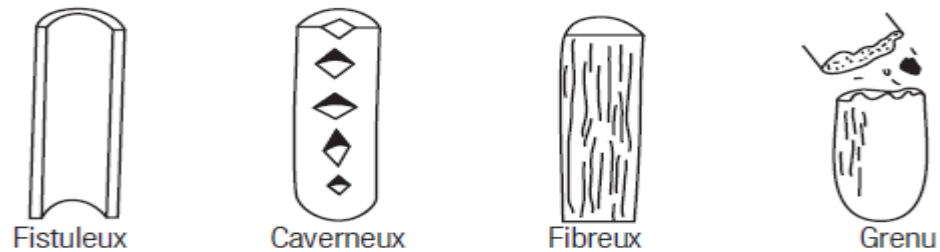


Figure 12 - Textures de la chair [3]

IV. Cycle de vie du champignon

Il existe d'importantes variations concernant le déroulement du cycle de vie des champignons selon le groupe considéré. Nous prendrons ici un exemple parmi les champignons dits « supérieurs », sans entrer dans le détail des divergences possibles.

La naissance d'un champignon survient lors de la germination d'une spore. Cet événement produit un filament, le mycélium primaire, qui va se développer et connaître une phase de croissance. Durant cette phase, le mycélium peut rester diffus ou s'organiser en amas structurés appelés plectenchymes. Ces derniers ne forment pas de véritables tissus.

S'ensuit une phase de reproduction qui intervient lorsque les conditions le permettent. Cette reproduction peut être :

- asexuée : le mycélium primaire produit alors des spores de dissémination.
- sexuée : deux mycéliums de polarité complémentaire (on ne parle pas de sexes chez les champignons mais de polarité) vont s'associer pour donner un mycélium secondaire. C'est sur celui-ci que se développe le sporophore. La partie fertile du sporophore, l'hyménium, va produire des spores. Ces dernières, après germination redonnent un mycélium primaire, ce qui achève le cycle [2].



Figure 13 - Schéma simplifié du cycle de reproduction d'un champignon [4]

V. Mode de vie des champignons

V.1 Système de nutrition

Compte tenu de leur hétérotrophie vis-à-vis du carbone, les champignons sont contraints comme les animaux, de puiser les matières organiques préformées dans l'environnement. Cela les différencie des végétaux qui, grâce à la photosynthèse, sont des organismes autotrophes. Pour pallier cette contrainte, les champignons ont développé trois modes de nutrition :

- saprophytisme : les champignons saprophytes utilisent la matière organique morte ou inerte pour se « nourrir ». A titre d'exemple, on peut citer les espèces poussant sur les litières de feuilles mortes et sur les débris végétaux.

- parasitisme : les champignons parasites exploitent la matière organique vivante végétale ou animale et tirent donc profit d'un hôte pour subsister. C'est le cas des champignons dégradant le bois d'arbres encore vivants ou encore des espèces provoquant des parasitoses animales ou humaines. Chez les végétaux, ils sont à l'origine de l'apparition de maladies dites « cryptogamiques » telles que la rouille, l'antracnose...

Certaines espèces ont un mode de vie qui relève à la fois du parasitisme et du saprophytisme : l'armillaire couleur de miel (*Armillaria mellea*) peut vivre en tant que parasite sur les parties vivantes d'un arbre et subsister sur le même arbre mort en tant que saprophyte.

- symbiose : la majorité des champignons « supérieurs » optent pour la symbiose. Il s'agit d'une association à bénéfices réciproques entre deux organismes. On trouve par exemple des associations entre champignons et algues (les lichens) ou encore entre champignons et végétaux autotrophes (les mycorhizes) [2] [4].

V.2 Autres besoins des champignons

Les matières organiques préformées ne sont pas les seuls éléments nécessaires à la vie des champignons. Ces organismes ont en outre besoin d'oxygène (bien que certains champignons soient anaérobies), d'azote (certaines espèces sont hétérotrophes vis-à-vis de cet élément), d'hydrogène, de phosphore, de potassium, de magnésium, de soufre, de manganèse, de vitamines....L'eau est aussi un élément fondamental pour les champignons, au moins durant une partie de leur cycle de développement. Des paramètres lumineux et thermiques interviennent également dans leur physiologie [2].

VI. Rôle des champignons

Le mot champignon étant souvent associé à l'art culinaire, on oublie trop souvent que ces organismes jouent un rôle fondamental dans de nombreux autres domaines. Nous allons citer, de manière non exhaustive, quelques exemples.

D'un point de vue économique, certaines espèces participent à la synthèse industrielle de molécules utilisées dans l'industrie alimentaire (boissons par exemple) en intervenant dans des réactions chimiques complexes. D'autres espèces sont indispensables à la confection de certaines denrées alimentaires comme le fromage (moisissures) ou le pain (levure).

Les champignons ont aussi un intérêt au niveau médical. A titre d'exemple, la découverte d'antibiotiques par Fleming, à partir de souches de *Penicillium* fut une véritable révolution médicale. Outre l'antibiothérapie, les champignons ont été utilisés dans de nombreux autres domaines médicaux comme la cancérologie, la parasitologie, la cardiologie...

La place des champignons est également essentielle dans le domaine écologique. Ils participent au même titre que les autres êtres vivants aux équilibres biocénétiques. Nous serions par exemple ensevelis sous une couche de brindilles ou de feuilles mortes de plusieurs kilomètres d'épaisseurs sans les saprophytes décomposeurs. Quant aux parasites, ils apportent leur concours à l'élimination des organismes affaiblis ou malades. Les associations symbiotiques, notamment les mycorhizes, ont aussi un intérêt capital puisqu'elles sont indispensables à la survie des écosystèmes forestiers.

Notons également que l'étude du comportement des champignons constitue une aide précieuse dans le domaine de la bio-indication. En matière de pollution atmosphérique par exemple, la présence de certaines communautés de lichens permet de connaître avec précision le taux de pollution de la zone étudiée. De même, certaines espèces mycorhiziques étant sensibles aux pluies acides, la disparition des basidiomes de ces espèces depuis quelques années a été corrélée à ce type de pollution.

Bien que les vertus des champignons soient nombreuses, il faut cependant rappeler le fait que certains d'entre eux peuvent avoir des effets néfastes. Par exemple, certains saprophytes s'attaquent aux denrées et matières premières et

peuvent ainsi ruiner des récoltes. D'un point de vue médical, un grand nombre de dermatoses (intertrigo, teignes...), de candidoses ou d'endomycoses sont liées à la prolifération de champignons. Enfin, leur implication dans le domaine toxicologique est aussi non négligeable : les intoxications par les champignons sont loin d'être rares et constituent une cause fréquente d'hospitalisation en France [2].

VII. Classification des champignons

Afin d'identifier et de classer les différents individus fongiques, trois outils ont été mis en place : la taxonomie, la systématique et la nomenclature.

VII.1 La taxonomie

Elle permet de délimiter les taxons les uns par rapport aux autres. Un taxon est un concept abstrait, sorte de tiroir imaginaire où sont rangés des organismes semblables entre eux. L'espèce est l'unité de base.

Il existe une quasi-infinité de taxons. Sont énumérés ci-dessous les grands groupes de taxons par ordre d'importance décroissante :

Division → Subdivision → Classe → Sous-classe → Ordre → Sous-ordre → Famille → Sous-famille → Tribu → Genre → Sous-genre → Section → Sous-section → Espèce → Sous-espèce → Variété → Forme

VII.2 La systématique

Tableau 1 - Terminologies standardisées des principaux rangs utilisées en systématique [2]

Rang	Terminologie
Division	Suffixe <i>-mycota</i>
Subdivision	Suffixe <i>-mycotina</i>
Classe	Suffixe <i>-mycetes</i>
Sous-classe	Suffixe <i>-mycetideae</i>
Ordre	Suffixe <i>-ales</i>
Sous-ordre	Suffixe <i>-ineae</i>
Famille	Suffixe <i>-aceae</i>
Sous-famille	Suffixe <i>-oideae</i>

La systématique permet de hiérarchiser les taxons entre eux. Il existe une terminologie standardisée pour chaque rang hiérarchique (tableau 1) [2].

VII.3 La nomenclature

Une fois les taxons reconnus, la nomenclature permet de donner un nom à chacun d'entre eux. Ce système de dénomination peut cependant poser quelques problèmes, plusieurs noms étant parfois disponibles pour un même taxon.

D'après les règles édictées par le Code International de Nomenclature Botanique (ICBN), un seul nom est valide pour chaque taxon. Un nom de taxon est composé de termes latin suivi du nom des mycologues (ou autorités) ayant participé à son histoire nomenclaturale et taxonomique. Pour désigner une espèce par exemple, un binôme latin (nom de genre avec initiale majuscule et épithète spécifique avec initiale minuscule) suivi du nom des autorités doivent normalement être utilisés. Voici un exemple :

Alnicola geraniolens Courtecuisse

Il arrive parfois que plusieurs mycologues aient participé à la création de l'espèce. Dans ce cas, le binôme utilisé pour désigner l'espèce est suivi de plusieurs noms, selon des règles très complexes sur lesquelles nous ne nous attarderons pas ici.

Il est à noter que, dans la pratique courante, les autorités sont souvent omises [2] [4].

VIII. Conseils de cueillette

La cueillette des champignons est une activité qui compte de plus en plus d'adeptes. Malgré cela, les précautions élémentaires à appliquer sur le terrain et les règles régissant cette pratique restent trop souvent méconnues par bon nombre d'amateurs.

VIII.1 Aspect législatif

La cueillette de champignons est une activité soumise à la réglementation. Contrairement à ce que l'on pourrait penser, un champignon n'appartient pas à celui qui l'a ramassé. D'après l'article 547 du code civil, « les fruits naturels ou industriels de la terre appartiennent au propriétaire par droit d'accession » ; les champignons cueillis dans la nature appartiennent donc toujours au propriétaire du terrain sur lequel ils se trouvent [3].

De plus, l'article R 163-5 du code forestier en vigueur stipule que « le fait, sans l'autorisation du propriétaire du terrain de prélever un volume inférieur à 10 litres de champignons, fruits et semences dans les bois et forêts est puni de l'amende prévue pour les contraventions de 4^e classe. Toutefois, dans les bois et

forêts relevant du régime forestier, sauf s'il existe une réglementation contraire, l'autorisation est présumée lorsque le volume prélevé n'excède pas 5 litres. Lorsque l'infraction est le fait du concessionnaire d'un pâturage, ou de son préposé, et qu'elle est commise sur le terrain concédé, elle est punie de l'amende prévue pour les contraventions de 3^e classe lorsque le volume prélevé est inférieur à 5 litres, et de celle prévue pour les contraventions de 5^e classe lorsqu'il est compris entre 5 et 10 litres. »

On peut également citer l'article L 163-11 du code forestier : « le fait, sans l'autorisation du propriétaire du terrain, de prélever des truffes, quelle qu'en soit la quantité, ou un volume supérieur à 10 litres d'autres champignons, fruits ou semences des bois et forêts est puni conformément aux dispositions des articles 311-3 ,311-4, 311-13, 311-14 et 311-16 du code pénal. » Cueillir sans autorisation plus de 10 litres de champignons est donc un acte sévèrement puni [5].

Pour éviter des poursuites pour violation de domicile et vol, une demande d'autorisation doit donc être faite au propriétaire des lieux. De plus, il faut également respecter les signalisations présentes (« ramassage interdit », « propriété privée ») ainsi que les interdictions en vigueur dans les parcs régionaux et nationaux [3].

La cueillette de champignons peut être réglementée par arrêté préfectoral. Il convient de se renseigner en mairie ou en préfecture afin de savoir si un tel arrêté existe [5].

VIII.2 Aspect pratique

Pour une bonne cueillette, quelques règles de base doivent être respectées :

- ne cueillir que des champignons en bon état : il est en effet recommandé de ne pas récolter des spécimens trop âgés, véreux, gorgés d'eau ou gelés afin d'éviter une éventuelle indigestion.

- cueillir la totalité du champignon sans oublier la base du stipe pour permettre une meilleure identification.

- éviter de récolter des champignons dans des endroits pollués. Le mycélium étant capable d'accumuler certains polluants (métaux lourds, pesticides, éléments radioactifs), il est préférable d'éviter de pratiquer la cueillette de champignons aux abords de décharges, d'usines d'incinérations ou à proximité d'une route.

- ne jamais récolter les champignons dans des sacs en plastique. Ces derniers favorisent la fermentation et la production de molécules très toxiques, la putrescine ou la cadavérine, ce qui augmente ainsi le risque de contamination des champignons. Il est préférable d'utiliser un panier en osier pour le transport de la récolte.

- ne pas mélanger des espèces toxiques et des espèces comestibles dans un même panier. Un risque de contamination par les spores ou par des fragments de champignons toxiques existe.

- ne pas détruire les champignons toxiques ou inintéressants en cuisine. Ils peuvent être utiles à l'arbre sous lequel ils se trouvent.

- ne consommer que des espèces bien connues et identifiées. Il est important d'avoir des connaissances précises sur les caractères distinctifs des différentes espèces afin de distinguer les champignons toxiques des champignons comestibles. La consultation de livres consacrés à la reconnaissance des champignons n'est pas toujours suffisante. La participation aux activités d'un cercle mycologique aide à acquérir de bonnes connaissances de base au contact de personnes compétentes.

- consommer rapidement les champignons récoltés et les conserver au maximum 2 jours dans un endroit frais et aéré sans les entasser.

- ne pas manger plus de 150 g de champignons par jour et par personne.

- effectuer une cuisson prolongée afin d'éviter l'apparition de troubles digestifs dus à l'ingestion de champignons crus ou peu cuits.

- au moindre doute, faire appel à un mycologue ou à un pharmacien pour vérifier la récolte [3] [5].

Deuxième partie : Généralités sur le syndrome phalloïdien

Dans cette deuxième partie, nous aborderons les principales caractéristiques du syndrome phalloïdien, notamment les espèces responsables, la symptomatologie présentée par l'intoxiqué et les traitements pouvant être mis en œuvre.

I. Définition

Le syndrome phalloïdien est une intoxication aux champignons redoutable. Il est en effet responsable à lui seul de 90% des décès liés à la consommation de champignon. On le classe traditionnellement dans les syndromes à latence longue : le délai entre l'ingestion du champignon et l'apparition des symptômes est supérieur à 6 heures [7]. Il survient généralement pendant la période estivo-automnale. Le taux de mortalité était de 50% avant les années 1960. Il est de moins de 10 % à ce jour grâce aux progrès de la réanimation symptomatique, de la transplantation hépatique mais également grâce à la mise en place de traitements « antitoxiques » [8].

II. Espèces mises en cause

Certaines amanites, petites lépiotes et quelques galères peuvent provoquer ce syndrome. 35 espèces appartenant à ces trois genres contiennent des amatoxines, substance toxique impliquée dans l'apparition d'une intoxication phalloïdienne [9]. Les amanites et plus particulièrement l'amanite phalloïde sont les plus souvent mises en cause. L'ingestion de 30 à 50g d'amanite phalloïde (soit un exemplaire), 100g de lépiotes ou 150 à 150g de galères suffit à entraîner la mort [7].

Nous allons ici nous intéresser aux grandes caractéristiques de ces familles et décrire succinctement les principales espèces pouvant provoquer une intoxication phalloïdienne.

II.1 Les amanites

Les amanites sont des espèces mycorhiziques caractérisées par une texture fibreuse, une sporée blanche, des lames libres, la présence d'un voile partiel parfois réduit, et d'un voile général. Toutes les amanites ne sont pas toxiques, certaines sont même d'excellents comestibles (comme l'amanite des césars). Celles responsables d'un syndrome phalloïdien sont : *Amanita phalloides*, *Amanita virosa*, *Amanita verna* et leurs proches parentés. On retrouve chez ces trois espèces un voile partiel sous forme d'anneau, une marge unie, une volve en sac, et des spores amyloïdes [10].

II.1.1 *Amanita phalloides* (Amanite phalloïde)



Photo de Rémy Péan

Figure 14 - *Amanita phalloides* [11]

Chapeau : de 4 à 15 cm de diamètre, il est non strié, sans restes vélaires, typiquement verdâtre à mordoré, assombri par des fibrilles vergetées radiales innées.

Lames : elles sont serrées, libres, blanches, verdâtres avec l'âge.

Pied : de 5 à 20 cm de haut sur 1 à 3 cm de large, il est bulbeux, blanc mais chiné de zigzags concolores.

Anneau : il est pendant, blanc et assez fragile.

Volve : en sac, elle est ample, membraneuse et blanche. Cette volve est souvent verdâtre à l'intérieur.

Chair : de couleur blanche, elle dégage une odeur de rose fanée en vieillissant ou en séchant.

Saison/Distribution : juillet à octobre. On retrouve cette espèce dans toute l'Europe.

Habitat : elle pousse plutôt sur des terrains acidophiles, surtout sous les chênes.

Remarques : assez variable par la coloration du chapeau. Il en existe des formes blanches, jaunes, vertes ou brunes, parfois assez déroutantes, mais tout aussi toxiques [10].

Confusions possibles avec certaines russules (*Russula virescens*) et certains tricholomes (*Tricholoma sejunctum*) comestibles [12] et différentes espèces du genre agaric pour les formes blanches [13].

II.1.2 *Amanita virosa* (Amanite vireuse)



Photo de Rémy Péan

Figure 15 - *Amanita virosa* [11]

Chapeau : de 3 à 10 cm de diamètre, il est ovoïde ou parabolique puis convexe, comme posé de travers au sommet du stipe, à marge non striée, sans restes vélaires. De couleur blanche ou ivoire, il est rarement lavé de beige avec l'âge.

Lames : elles sont libres, serrées, blanches, à arêtes érodées.

Pied : de 8 à 15 cm de haut sur 0,5 à 1,5 cm de large, il est fortement pelucheux, assez fragile, bulbeux, blanc à crème pâle, à mèches fibrillo-laineuses.

Anneau : il est blanc, floconneux et fragile.

Volve : en sac, elle est ample et blanche.

Chair : elle est blanche, peu épaisse et inodore.

Saison/Distribution : juillet à octobre. Cette espèce est retrouvée dans toute l'Europe (principalement dans sa partie nord)

Habitat : on la retrouve dans des forêts acides, souvent sous conifères, aussi sous bouleaux, surtout en tourbières.

Confusions possibles avec certains agarics comestibles (*Agaricus nivescens*) [2] [10] [12].

II.1.3 *Amanita verna* (Amanite printanière)



Photo d'Antonio Valero

Figure 16 - *Amanita verna* [11]

Chapeau : de 5 à 10 cm de diamètre, il est charnu, hémisphérique-ovoïde, puis bien étalé, nu, de couleur blanche à isabelle, satiné, souvent un peu penché sur le côté. La marge est lisse.

Lames : elles sont libres, assez serrées, blanches, farineuses sur l'arête.

Pied : de 8 à 9 cm de haut, il est cylindracé, lisse et de couleur blanche. La base est renflée en un bulbe ovoïde.

Anneau : de couleur blanche, il est mince, membraneux, légèrement strié au-dessus, farineux au-dessous.

Volve : elle est en forme de sac, membraneuse et de couleur blanche.

Chair : molle et blanche, elle exhale une odeur safranée chez les exemplaires âgés.

Saison/Distribution : printemps-automne. C'est une espèce peu commune.

Habitat : cette espèce plutôt thermophile pousse dans les forêts humides, sur sol de préférence calcaire, et parfois sur coteaux secs et ensoleillés, sur sol siliceux.

Remarques : elle ne réagit pas avec la potasse, contrairement à *Amanita decipiens*, espèce méridionale assez semblable qui donne une coloration jaune vif en présence de ce réactif [2] [14].

II.2 Les lépiotes

On retrouve chez les lépiotes une texture fibreuse, des spores blanches dextrinoïdes, des lames libres et un voile partiel sous forme d'anneau. Ce sont des espèces saprotrophes [10]. Une dizaine de petites lépiotes peuvent provoquer un syndrome phalloïdien.

II.2.1 *Lepiota brunneoincarnata* (Lépiote brun incarnat)



Photo de Rémy Péan

Figure 17 - *Lepiota brunneoincarnata* [11]

Chapeau : de 2 à 6 cm de diamètre, il est hémisphérique puis presque plat, peu ou pas mamelonné, à écailles irrégulières et assez grossières, parfois à calotte discale. Il est de couleur brun vineux à noirâtre au niveau du disque, plus pâle vers le bord, sur fond brun rosâtre à presque blanchâtre vers la marge.

Pied : de 2-5 cm de haut sur 0,4 à 1,2 cm de large, il est trapu, blanc au sommet et à écailles concolores en bas.

Anneau : il est étroit et peu épais, assez fragile, souligné de brun vineux. Il surmonte une armille en guirlandes ou en spirale de squamules gris-brun ou concolores.

Chair : blanche à rougeâtre, elle possède une odeur rappelant la mandarine.

Saison/Distribution : août à décembre. Bien que ce soit une espèce assez rare, sa distribution est large (Italie, France, Hongrie)

Habitat : c'est une espèce relativement thermophile que l'on retrouve au niveau des pelouses et des taillis divers [2] [10].

II.2.2 *Lepiota brunneolilacina* (Lépiote brun lilas)



Photo de Daniel Réaudin

Figure 18 - *Lepiota brunneolilacina* [11]

Chapeau : de 3 à 7 cm de diamètre, il est hémisphérique, plus ou moins mamelonné, et feutré méchuleux. Il est de couleur rose lilas puis plus foncé, brun lilas au disque, sur fond roux rosé ou plus pâle vers la marge.

Lames : elles sont blanches à vagues reflets rosâtres ou lilas pâle, parfois tachées de rouille.

Pied : de 5 à 9 cm de haut sur à 0,5 à 1,2 cm de large, le stipe est souvent ensablé, fibrilleux à satiné.

Anneau : il est légèrement laineux, souligné de bistre verdâtre.

Chair : de couleur blanche et légèrement lilas ou vineuse en bas du pied, elle est inodore.

Saison/Distribution : octobre à janvier. On les retrouve dans les régions méditerranéo-atlantiques.

Habitat : on retrouve cette espèce au niveau des dunes, des oyats ou des pelouses d'arrière-dune [2] [10].

II.2.3 *Lepiota josserandii* (Lépiote de Josserand)



Photo de J. Guinberteau

Figure 19 - *Lepiota josserandii* [11]

Chapeau : de 2 à 5 cm de diamètre, il est globuleux puis presque plat, à squamules fibrilleuses plus ou moins concentriques, parfois à calotte discale. Il est de couleur ocracé rosâtre à beige carné sur fond blanchâtre à crème rosâtre.

Lames : elles sont blanches ou vaguement rosâtres.

Pied : de 3 à 5 cm de haut sur 0,3 à 0,8 cm de large, il est légèrement squamuleux, à armille floconneuse ou chinée, concolore sur fond blanchâtre.

Anneau : il est légèrement apprimé ou laineux et assez fragile.

Chair : de couleur blanche ou rosâtre, elle dégage une forte odeur de mandarine.

Saison/Distribution : août à novembre. C'est une espèce très rare et sa distribution est inégale.

Habitat : c'est une espèce plutôt rudérale et souvent thermophile qu'on retrouve dans les taillis, les parcs ou jardins [10].

II.2.4 *Lepiota helveola* (Lépiote brunâtre)



Photo de Jean Mornand

Figure 20 - *Lepiota helveola* [11]

Chapeau : de 2 à 6 cm de diamètre, le chapeau est convexe, puis aplani et peu ou pas mamelonné. Il est ocracé devenant rose incarnat au toucher, d'abord uniformément feutré, et se déchirant à la périphérie, qui devient pelucheuse plutôt que franchement écailleuse.

Lames : elles sont serrées, libres, ou même écartées du pied, blanches puis crème.

Pied : de 2 à 4 cm de haut, il est sans bulbe à la base, soyeux, coloré de brun rosé à brun rougeâtre clair.

Anneau : il est membraneux et fragile.

Chair : elle est mince, blanche, devenant rosée à l'air, à odeur suave caractéristique.

Distribution : c'est une espèce assez rare.

Habitat : c'est une espèce thermophile méridionale qu'on retrouve dans les près, jachères, herbes de talus et les bois feuillus [2] [14].

II.2.5 *Lepiota pseudohelveola* (Lépiote fausse helvéole des sables)



Photo de J-P Dechaume

Figure 21 - *Lepiota pseudohelveola* [11]

Chapeau : de 2 à 4 cm de diamètre, il est conico-convexe puis submamelonné et finement écailleux. Il est brun avec des nuances rosées ou purpurines, sur fond beige brunâtre à crème rosâtre. La calotte discale est mal délimitée.

Pied : de 2 à 4 cm de haut sur 0,3 à 0,5 cm de large, il possède des squamules chinées vers la base, concolores au chapeau.

Anneau : il est relativement bas, membraneux, bordé de brun au-dessous, doublé plus près des lames par une zone fibrillo-soyeuse blanchâtre.

Chair : elle dégage une odeur légèrement acidulée.

Saison/Distribution : septembre à janvier. C'est une espèce assez rare.

Habitat : on retrouve cette espèce au niveau des dunes fixées. Elle est plus rare à l'intérieur des terres [2] [10].

II.3 Les galères

Ce sont des espèces saprotrophes à texture fibreuse et à sporée brune [10]. Plusieurs galères contiennent des amatoxines (*Galerina autumnalis*, *Galerina marginata* ...) [7] ; la galère marginée est celle qui est le plus souvent incriminée dans les intoxications phalloïdiennes.



Photo de J-P Augst

Figure 22 - *Galerina marginata* [11]

Chapeau : de 1 à 7 cm de diamètre, il est hémisphérique puis largement convexe ou presque plat. Il est légèrement strié, souvent brillant, brun-roux à fauve assez vif ou sombre, palissant par le disque jusqu'au beige ocracé ou miel jaunâtre. Il est hygrophane.

Lames : elles sont adnées, assez serrées, miel ocracées puis un peu plus rouillées.

Pied : de 2 à 7 cm de haut sur 0,2 à 0,7 cm de large, le stipe est fragile, cylindracé ou courbé. Il est ocracé au sommet, brun à brun foncé ou même noirâtre à la base, prumineux sous les lames et fibrilleux en bas.

Voile : il est annuliforme, membraneux, grisâtre ou beige brunâtre pâle, vite apprimé.

Chair : ocracée, elle possède une odeur et une saveur farineuses.

Saison/Distribution : juin à décembre. La distribution est large mais à fréquence inégale.

Habitat : grégaire (non cespiteux). Cette espèce pousse sur souches, troncs ou branches tombées de conifères, mais aussi sur feuillus [10].

Confusion possible avec la pholiote changeante (*Kuehneromyces mutabilis*) qui est une espèce comestible [12].

III. Les toxines phalloïdiennes

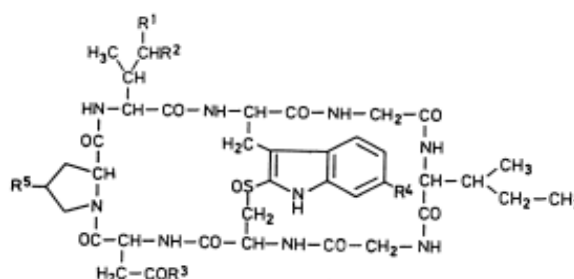
Plusieurs toxines ont été isolées dans les champignons responsables d'un syndrome phalloïdien : les amatoxines, les phallotoxines, les virotoxines et la phallolysine. Elles ont été mises en évidence pour la première fois par Wieland au début du XXe siècle. Ces toxines contiennent toutes un résidu tryptophane substitué en position 2 du noyau indole par un atome de soufre [15]. Il semblerait que seules les amatoxines (et principalement l' α -amanitine) soient impliquées dans l'apparition de l'atteinte hépatique [16].

III.1 Les amatoxines

III.1.1 Structure et propriétés physicochimiques

Les amatoxines sont des octapeptides cycliques, thermostables, résistantes à la dessiccation [7] d'environ 1000 Da [16]. Elles diffèrent par le degré d'hydroxylation de la chaîne latérale de l'isoleucine et le degré de substitution de l'acide aspartique par l'asparagine [13]. Elles sont incolores, solubles dans l'eau, le méthanol et les solvants polaires [17]. On en dénombre neuf : l' α -amanitine, la β -amanitine, la γ -amanitine, la ϵ -amanitine, l'amanine, l'amanine amide, l'amanulline, l'acide amanullique et la pro-amanulline (tableau 2).

Tableau 2 - Structure et dose létale 50 des amatoxines [15]



Amatoxine	Substituant					LD ₅₀ (mg/kg)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	
α - Amanitine	CH ₂ OH	OH	NH ₂	OH	OH	0,3
β - Amanitine	CH ₂ OH	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 ₂ OH	OH	OH	H	OH	0,5
Amanine amide	CH ₂ OH	OH	NH ₂	H	OH	0,3
Amanulline	CH ₃	H	NH ₂	OH	OH	20
Acide amanullique	CH ₃	H	OH	OH	OH	20
Proamanulline	CH ₃	H	NH ₂	OH	H	20

Les concentrations en amatoxines varient selon l'espèce. On retrouve par exemple une teneur de 0,2 à 0,4 mg/g chez l'amanite phalloïde. Plusieurs facteurs peuvent influencer sur la teneur en amatoxines d'un champignon : l'année de la cueillette, la partie du champignon et l'âge de celui-ci. On retrouvera par exemple, des concentrations plus élevées chez les champignons âgés [7].

III.1.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez l'homme, elles bénéficient d'une absorption intestinale rapide (90 à 120 minute post-ingestion) et importante. Chez l'animal, la résorption est différente notamment chez la souris et le rat. Le chien fait exception ; il semble être un modèle proche de l'homme quant au comportement cinétique des amanitines.

Ces toxines ne se lient pas aux protéines plasmatiques. Elles sont excrétées par la bile et subissent un cycle entéro-hépatique. Les concentrations plasmatiques sont peu élevées et la biodisponibilité est faible (1%) du fait d'un important premier passage hépatique [7]. L'élimination se fait essentiellement par voie urinaire (85% dans les 3-4 jours) ; elles s'y retrouvent sous forme inchangée, les protéases ne pouvant pas dégrader les amatoxines [13]. Le reste est éliminé dans les fécès [7].

Les amatoxines sont excrétées dans le lait maternel. Quant au passage de la barrière foeto-placentaire chez la femme enceinte, il est discuté [16]. On peut citer le cas d'une patiente de 22 ans, enceinte de 11 semaines, qui fut hospitalisée suite à l'ingestion d'amanite phalloïde. Bien que les transaminases aient atteint des taux élevés et que la chute de certains facteurs de coagulation (prothrombine, facteur II, facteur V, facteur VII, facteur X) fut importante, l'évolution fut favorable et aucune incidence sur le développement du fœtus n'a été observée [18]. A contrario, chez une autre femme enceinte intoxiquée de 39 ans en fin de grossesse, de légères anomalies hépatiques furent observées chez le nouveau-né [19].

Huit cas d'exposition pendant la grossesse ont alors été revus : aucune anomalie chez le fœtus ou le nouveau-né n'a été observée dans sept cas. Dans le dernier cas, l'avortement thérapeutique 25 jours après l'intoxication (encéphalopathie chez la mère à la 9^{ème} semaine de grossesse) avait objectivé des lésions hépatiques fœtales [7].

On note une différence de sensibilité aux amatoxines selon l'espèce. Chez la souris blanche, la dose létale 50 (DL50) est estimée à 0,3 mg/kg et le décès survient dans les 2 à 3 jours. Le rat est plus résistant, la DL50 étant d'environ 4 mg/kg. Elle est de 0,1 mg/kg chez le chien en cas d'injection intraveineuse (IV) [17].

Durant les 24 à 48 heures après l'intoxication, les amatoxines peuvent être détectées dans le plasma avec un pic de concentration de l'ordre de 10 à 200 ng/ml. Des concentrations maximales sont retrouvées dans les urines lors des 72 premières heures après l'ingestion, atteignant 10 à 100 fois les concentrations plasmatiques, devenant nulle dès le 5^{ème} jour [20].

III.1.3 Mécanisme d'action

C'est l' α -amanitine qui est principalement responsable de l'atteinte hépatique. Bien que le foie soit l'organe cible de cette toxine, toutes les cellules sont sensibles à sa présence, et plus particulièrement les cellules digestives et rénales du fait de leur importante activité de synthèse protéique [20]. Chez l'homme et l'animal, des lésions cellulaires ont été retrouvées au niveau du pancréas, des glandes surrénales et des testicules post-mortem [21].

Grâce à un système de transport de macromolécules dont les substrats types sont les acides biliaires, les stéroïdes exogènes et les médicaments, l' α -amanitine pénètre dans l'hépatocyte [13]. Ce système de transport, appelé *organic anion transporting polypeptide 1B3* (OATP1B3) [7], fonctionne plus lentement avec les amatoxines comme substrat, mais assez efficacement pour entraîner des concentrations toxiques dans l'hépatocyte [13]. Ce transport peut être inhibé par l'utilisation de certains antidotes [7].

L' α -amanitine se fixe ensuite à l'acide ribonucléique (ARN) polymérase II, forme un complexe non covalent avec cette enzyme et exerce son effet toxique en l'inhibant. Cela aboutit à une inhibition de la synthèse protéique et une mort cellulaire.

Chaque hépatocyte contient 30 000 à 40 000 copies d'ARN polymérase II, ce qui équivaut à une concentration très faible pouvant être facilement dépassée par les amatoxines. La concentration intracellulaire critique d'amatoxines peut être atteinte dans l'heure qui suit l'ingestion du champignon. Il est donc étonnant que les hépatocytes puissent survivre assez longtemps après l'intoxication. La présence d'un pool d'ARNm dans chaque cellule serait l'argument le plus vraisemblable pouvant expliquer cette survie. L'hépatocyte peut donc survivre si la production d'ARNm est rétablie par la dissociation du complexe amatoxine-ARN polymérase alors qu'il reste de l'ARNm dans le cytoplasme [13].

Un mécanisme d'action toxique radicalaire de l' α -amanitine est discuté et justifie le recours à certains antidotes [7]. Certains auteurs suggèrent que l' α -amanitine augmenterait la production de dérivés réactifs de l'oxygène, ce qui favoriserait l'apparition d'effets toxiques au niveau hépatique [22].

D'autres mécanismes d'action toxique potentiels ont été proposés : l' α -amanitine aurait une action synergique avec des cytokines endogènes (le Tumor Necrosis Factor ou TNF) et provoquerait ainsi une mort cellulaire par induction de l'apoptose [21].

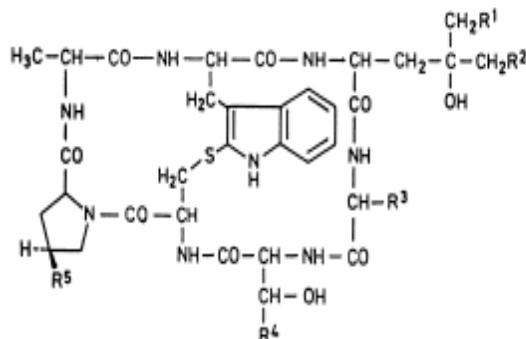
III.2 Les phallotoxines

III.2.1 Structures et propriétés physicochimiques

Ce sont des heptapeptides cycliques thermostables d'environ 900 Da [18], solubles dans l'eau, le méthanol et les solvants polaires [17]. On en dénombre sept : phalloïdine, phalloïne, prophalline, phallisine, phallacine, phallacidine, phallisacine

(tableau 3). Chez la souris, après injection intrapéritonéale, la DL50 est d'environ 1,5 à 3 mg/kg [23].

Tableau 3 - Structure et dose létale 50 des phallotoxines [15]



Phallotoxine	Substituant					LD ₅₀ (mg/kg)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	
Phalloïdine	OH	H	CH ₃	CH ₃	OH	2,0
Phalloïne	H	H	CH ₃	CH ₃	OH	1,5
Prophalline	H	H	CH ₃	CH ₃	H	100
Phallisine	OH	OH	CH ₃	CH ₃	OH	2,5
Phallacine	H	H	CH(CH ₃) ₂	COOH	OH	1,5
Phallacidine	OH	H	CH(CH ₃) ₂	COOH	OH	1,5
Phallisacine	OH	OH	CH(CH ₃) ₂	COOH	OH	4,5

III.2.2 Mécanisme d'action

Ces toxines endommagent la membrane cellulaire des entérocytes. Elles seraient responsables selon certains auteurs de l'apparition des symptômes gastro-intestinaux retrouvés chez les patients intoxiqués [21]

Elles se lient spécifiquement à des protéines actine like (grande affinité pour l'actine F) et s'opposent à la dépolymérisation des filaments d'actine. Ces derniers sont alors stabilisés ce qui provoque une désorganisation du cytosquelette et une mort cellulaire [15].

De par sa forte affinité avec les filaments d'actine, la phalloïdine fluorescente est utilisée pour étudier la structure de l'actine des cellules eucaryotes [23].

La phalloïdine est toxique par voie parentérale chez l'animal mais n'est pas résorbée per os chez l'homme [7]. De ce fait, les phallotoxines ne joueraient donc aucun rôle dans l'atteinte hépatique observée lors de d'une intoxication phalloïdienne. [21]

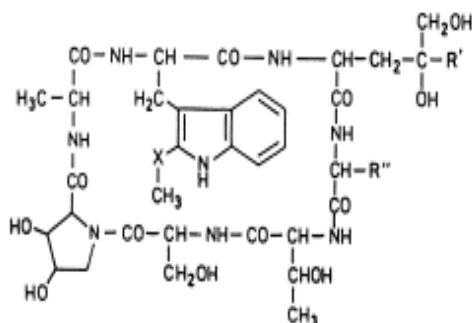
III.3 Les virotoxines

Ce sont des heptapeptides monocycliques. A ce jour, ces toxines ont uniquement été retrouvées chez *Amanita virosa* [24]. Il en existe six (tableau 4).

Ils semblent dériver des phallotoxines et ont les mêmes effets toxiques que ces dernières en se liant avec l'actine [25]. Chez le lapin, la viroïsine se lie à l'actine avec une constante de dissociation apparente d'environ $2 \cdot 10^{-8}$ M, chose qu'on retrouve également pour la phalloïdine. Cependant, la structure monocyclique flexible et la présence de deux groupements hydroxyles supplémentaires chez les virotoxines suggèrent un mode d'interaction différent avec l'actine [23].

Après ingestion, elles ne provoquent aucune toxicité chez l'homme [24].

Tableau 4 - Structure et dose létale 50 des virotoxines [15]



Virotoxine	Substituant			LD ₅₀ (mg/kg)
	X	R'	R''	
Viroïdine	SO ₂	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	
Desoxoviroïdine	SO	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	
Alaviroïdine	SO ₂	CH ₃	CH ₃	
Aladesoxoviroïdine	SO	CH ₃	CH ₃	
Viroïsine	SO ₂	CH ₂ OH	CH(CH ₃) ₂	2,5
Desoxoviroïsine	SO	CH ₂ OH	CH(CH ₃) ₂	

III.4 La phallolysine

C'est une protéine thermolabile, hydrosoluble de haut poids moléculaire (environ 30 000 Da), instable dans l'alcool et les acides. Elle n'intervient pas dans le syndrome phalloïdien mais peut provoquer une hémolyse chez l'animal [17]. La DL50 est de 50 µg/kg chez le rat par voie IV.

Les propriétés physiques et la cinétique de la phallolysine (masse moléculaire, thermolabilité...) sont très similaires à celle de l'hémolysine α, toxine produite par *Staphylococcus aureus* [23].

IV. Symptomatologie

Le syndrome phalloïdien se caractérise par un délai de latence long (supérieur à 6 heures). Ce type de syndrome est à surveiller de près, le pronostic vital étant souvent engagé. Par opposition, on trouve des syndromes à latence courte (inférieur à 6 heures) pour lesquels l'évolution est le plus souvent bénigne.

La phase de latence (pouvant aller de 6 à 24 heures pour le syndrome phalloïdien) est classiquement suivie par trois autres phases que nous allons détailler.

IV.1 Phase digestive

Cette phase gastro-intestinale se caractérise par l'apparition de douleurs abdominales, de vomissements, et d'une diarrhée cholériforme. Une déshydratation sévère avec hypovolémie et une insuffisance rénale fonctionnelle peuvent survenir et conduire au décès précoce du patient 3 à 4 jours après l'intoxication [7].

IV.2 Phase asymptomatique

Cette phase de rémission apparente survient dès la 36^{ème} heure. On observe au niveau biologique une augmentation des transaminases [7]. Pendant cette phase trompeuse, l'intoxiqué reprend parfois ses activités normalement si le lien avec une intoxication aux champignons n'est pas fait [21].

IV.3 Phase d'atteinte hépatique

A ce stade, les signes digestifs réapparaissent et s'aggravent. Une insuffisance hépatocellulaire s'installe avec une chute du taux de prothrombine (TP) et du facteur V. La cytolyse hépatique est maximale au 3^e-5^e jour. Dans les formes bénignes, les valeurs des transaminases se normalisent en 10 à 12 jours. Il existe des formes plus graves où les alanines aminotransférases (ALAT) peuvent dépasser 1 000 UI/l. Des hémorragies digestives, une encéphalopathie hépatique progressive ainsi qu'une insuffisance rénale aiguë peuvent alors apparaître dès le 4^{ème} jour, conduisant au décès de l'intoxiqué au 6^e-10^e jour [7]. L'atteinte rénale relève principalement de deux mécanismes. A un stade précoce, elle est secondaire à la déshydratation et régresse si les troubles hydroélectrolytiques sont corrigés. Elle est liée à la gravité de l'atteinte hépatique à un stade plus tardif [13]. L'évolution est favorable si un traitement a été mis en place très tôt ou si la quantité de toxine ingérée est faible [8].

IV.4 Récapitulatif

En résumé, l'intoxication phalloïdienne évolue de la façon suivante :

J0 : Ingestion du champignon toxique ;

J1 : Syndrome digestif ;

J2 : Rémission clinique trompeuse associée à l'apparition d'une atteinte biologique hépatique ;

J3 : Hémorragie digestive ;

J4 : Encéphalopathie hépatique ;

J5 : Insuffisance rénale aiguë organique ;

J6 : Décès du patient [8]

V. Diagnostic et facteurs pronostiques

V.1 Le diagnostic

Le diagnostic de l'intoxication phalloïdienne se base essentiellement sur trois éléments : l'apparition tardive des symptômes, l'identification du champignon et les données biologiques. Grâce à un interrogatoire minutieux de la personne intoxiquée ou de son entourage, il sera possible de déterminer dans la majorité des cas, les circonstances, les symptômes initiaux et les éventuelles complications.

V.1.1 Identification du champignon

L'identification des restes de champignons consommés peut aider à l'affirmation du diagnostic. Il peut se faire soit par examen direct, soit d'après la description faite par le patient ou son entourage. Un examen microscopique des spores peut éventuellement être effectué si le chapeau a été conservé. Il est préférable de faire appel à un mycologue, surtout en cas de difficultés d'identification [13]. Il n'est malheureusement pas toujours possible de pouvoir disposer d'une expertise mycologique en urgence. De ce fait, l'identification du champignon incriminé ne doit en aucun cas retarder la prise en charge de l'intoxiqué.

V.1.2 Diagnostic clinique

L'apparition de symptômes digestifs (nausées, vomissements et diarrhées) après un délai de latence supérieur à 6 heures, doit faire suspecter une intoxication phalloïdienne. Il faut cependant rester prudent car dans certaines circonstances, ce délai de latence peut être trompeur. Ainsi, lors de la consommation de mélanges d'espèces, une espèce toxique responsable d'un syndrome à latence courte peut masquer une intoxication phalloïdienne.

V.1.3 Diagnostic biologique

L'analyse des données biologiques a son importance pour confirmer ou non le diagnostic. Un dosage urinaire des amanitines peut être effectué grâce à des techniques chromatographiques (CLHP) ou immunologiques (RIA, ELISA) dans les 36 heures après l'intoxication. La sensibilité devient faible passé ce délai. Les taux urinaires en amanitines n'étant pas corrélés à la gravité de l'intoxication, ces dosages n'ont cependant aucune utilité dans la prise en charge thérapeutique [20].

V.1.3.1 La chromatographie liquide haute performance (CLHP)

La CHLP est une technique de séparation des constituants d'un mélange. Son couplage avec différentes méthodes de détection permet une augmentation de la spécificité et de la sensibilité [26]. Cette méthode a été développée pour la détection des α et β amanitines dans les urines, le sérum et le liquide gastroduodéal lors de plusieurs études [27]. Le seuil de détection obtenue est de 10 ng/ml pour l' α et la β amanitine [28].

V.1.3.2 La radioimmunologie (RIA)

La RIA est une méthode radio-isotopique reposant sur la compétition immunologique pour la fixation à l'anticorps entre la molécule recherchée et la même molécule marquée par un isotope radioactif, ajouté en excès. Pour le dosage des amanitines, le radioisotope utilisé est l'iode 125; sa demi-vie est égale à 60 jours et il émet des particules gamma facilement détectables. Cet isotope confère à la molécule marquée une affinité légèrement inférieure à celle de la molécule non marquée. La RIA est une technique dite en phase hétérogène : elle nécessite la séparation des complexes antigène-anticorps avant la détection du signal.

Un absorbant est ajouté au milieu réactionnel afin d'assurer une séparation optimale des complexes par rapport aux formes libres.

Après incubation, les complexes anticorps-antigènes plus lourds sont séparés par centrifugation de l'excès de médicament marqué. Le culot contient ainsi la totalité de la molécule non marquée liée à l'anticorps mais aussi une fraction de molécule marquée liée à l'anticorps quand celui-ci n'a plus rencontré de molécule non marquée. La mesure de la radioactivité du culot permet, en comparant à la radioactivité totale de départ et par rapport à une courbe étalon, de déterminer la quantité de molécule recherchée (l' α -amanitine dans notre cas) [29].

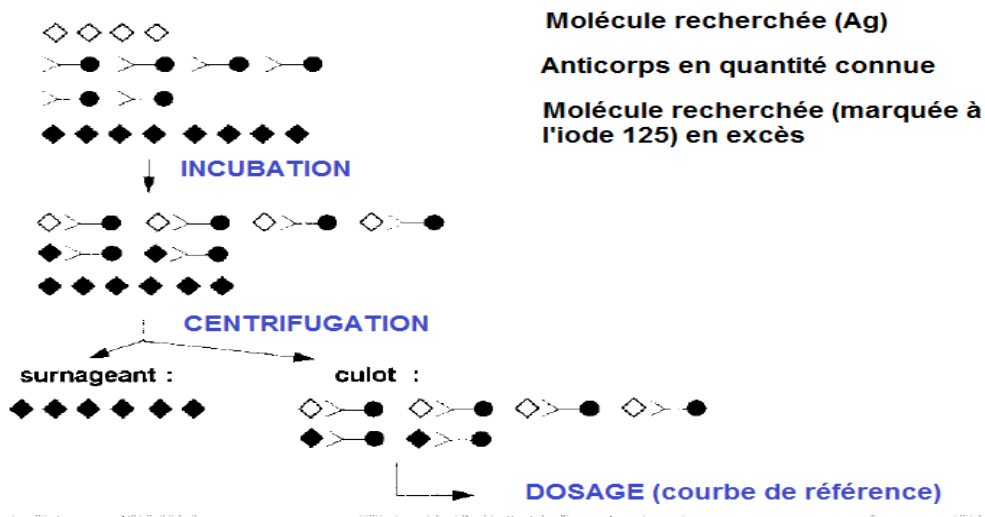


Figure 23 - Principe de la méthodologie RIA [29]

Les techniques radioimmunologiques de détection des amanitines dans les liquides biologiques ont été développées grâce aux études effectuées par Faulstich (1987), Fiume (1975) et Andres (1987) [27]. Différentes valeurs de spécificité sont obtenues pour l' α , la β , la γ -amanitine et la phalloïdine (tableau 5).

Tableau 5 - Sensibilité et spécificité obtenues avec la technique radio-immunologique [27] [30]

Sensibilité	Urines : 1 ng/ml Plasma : 0,1 ng/ml
Spécificité	α -amanitine : 100% β -amantine : 44% γ -amanitine : 100% Phalloïdine < 0,1%

Cette méthode a pour avantage d'être facile à mettre en œuvre. De plus, mis à part le compteur de radioactivité, le matériel exigé est peu sophistiqué. Le principal inconvénient de cette technique demeure la manipulation et l'élimination des matières radioactives.

V.1.3.3 La méthode ELISA (Enzym Linked Immunosorbent Assay)

Il s'agit d'une technique de détection immunologique en phase hétérogène. Une étape de séparation entre les complexes antigène-anticorps formés et les réactifs libres dans le milieu réactionnel est nécessaire [29].

Un kit ELISA amanitine a été spécialement élaboré par les laboratoires Bühlmann pour la détermination diagnostique directe et quantitative in vitro de l' α ou de la γ -amanitine présente dans l'urine, le sérum ou le plasma humain.

Un anticorps polyclonal de lapin, spécifique de l' α et γ -amanitine est préalablement fixé sur une microplaque de trituration. Lors de la première incubation, l' α -amanitine présente dans les échantillons d'urine est en compétition avec le complexe α -amanitine-biotine pour la fixation aux sites de liaison de l'anticorps polyclonal. Un premier lavage est alors réalisé. Au cours d'une seconde incubation, un marqueur enzymatique (peroxydase de raifort conjugué à la streptavidine) est ajouté et se lie au complexe α -amanitine-biotine. Un second lavage permet ensuite d'éliminer le marqueur enzymatique non lié et un substrat de tétraméthylbenzidine (TMB) est ajouté dans les puits. Une coloration bleue, dont l'intensité est inversement proportionnelle à la quantité d'amanitine présente dans l'échantillon, se développe durant la troisième incubation. Pour finir, l'addition d'une solution d'arrêt (acide sulfurique) entraîne une modification de la couleur, qui vire du bleu au jaune.

La densité optique à 450 nm est mesurée et permet de quantifier le taux d'amanitines présentes dans l'échantillon à analyser [31].

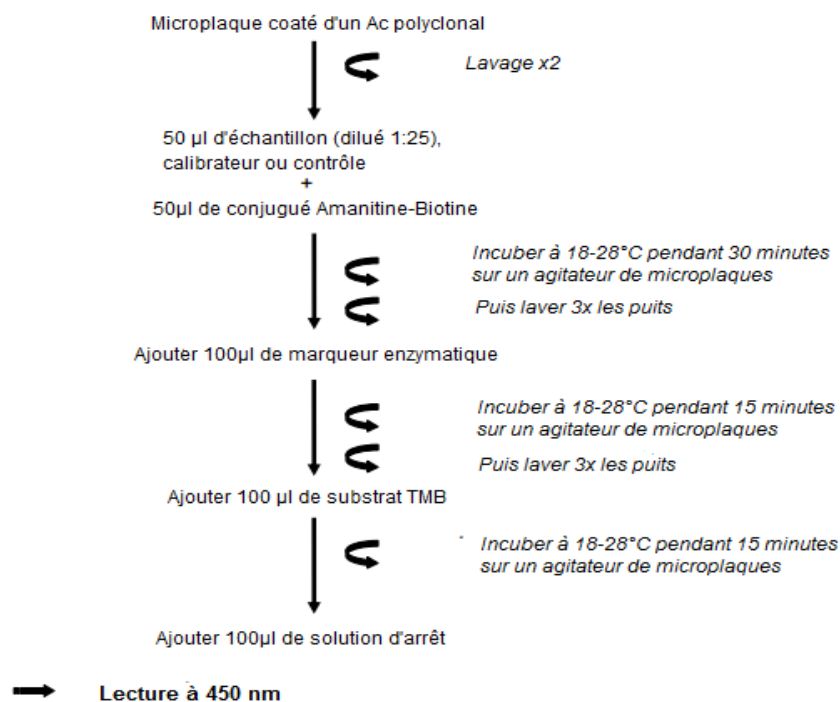


Figure 24 - Protocole de dosage des amanitines par la méthode ELISA [32]

Une étude prospective italienne met en évidence son utilité pour la confirmation du diagnostic : sur 162 patients admis pour intoxication aux champignons, un diagnostic d'intoxication par amatoxines a été retenu dans 38 cas après réalisation du dosage avec le kit « Buhlmann Amanitin Elisa ». Les prélèvements urinaires ont été réalisés entre 3,8 et 69,5 heures après ingestion. Le résultat du dosage était discordant par rapport au diagnostic clinique initial dans 21,1 à 24,1% des cas, a modifié le diagnostic dans 13,6% des cas, et était faussement positif dans un cas [33].

La technique ELISA possède une spécificité et une sensibilité particulières (tableau 6).

Tableau 6 - Sensibilité et spécificité obtenues avec la technique ELISA [31]

Sensibilité	1,5 ng/ml
Spécificité	α -amanitine : 100% β -amanitine : 0,1% γ -amanitine : 90 % ϵ -amanitine : 0,1 % Phalloïdine : non détectable Phallacidine : non détectable

Le dosage des amanitines par la méthode ELISA doit être considéré comme un outil supplémentaire à la pose du diagnostic et ne doit en aucun cas se substituer à un examen clinique et biologique complet du patient. De plus, un résultat négatif ne doit pas exclure une intoxication à l'amanite [31].

Il est à noter que peu de centres hospitaliers universitaires (CHU) disposent du kit ELISA Amanitin [26].

V.1.3.4 Test du papier journal

Il est aussi possible d'utiliser le « test du papier journal » pour détecter la présence d' α -amanitine. Pour cela, on dépose du « jus de champignon » sur le papier journal contenant de la lignine, en ajoutant au préalable de l'acide chlorhydrique. L'obtention d'une coloration bleu violette suppose une forte probabilité de la présence de toxines phalloïdiennes. Il faut cependant noter que ce test peut donner de faux positifs et qu'il est moins sensible que les méthodes de détection citées précédemment [34].

V.2 Facteurs pronostiques

Plusieurs facteurs sont des indices d'une évolution défavorable. Un délai de latence court, une chute des facteurs de coagulation (84% de décès quand le TP est inférieur à 10%), une hyperbilirubinémie importante, et une atteinte rénale sont des facteurs de mauvais pronostic [7]. La mortalité étant deux à trois fois plus élevée chez l'enfant, l'âge du patient est aussi une donnée à prendre en considération [16].

Concernant les transaminases, leur diminution à partir du 4^e-5^e jour annonce soit une amélioration (arrêt de la progression hépatique) ou une dégradation de l'état du patient (destruction complète des hépatocytes). Une hypertransaminémie massive (supérieur à 80 000 UI/l) ne signifie pas forcément que l'issue sera fatale, alors qu'une augmentation mineure des transaminases est toujours un indice de bon pronostic.

Grâce à ces différents critères, différents stades de gravité ont pu être établis (tableau 7). L'analyse de ces critères cliniques et biologiques permet l'évaluation de la gravité de l'intoxication. Cette étape est essentielle pour la mise en place d'une stratégie thérapeutique [13].

Tableau 7 - Stade de gravité des intoxications phalloïdiennes [13]

Stade de gravité	Grade 1	Grade 2	Grade 3		Grade 4
			3a	3b	
Syndrome digestif (durée)	+	++	+++		+++
Cytolyse hépatique (ALAT)	-	<500 UI/l Maxi J2-J3 Normal J4-J5	>500 UI/L Maxi J4		+++
TP	normal	normal	>30% à 48h		<20% à 48h
Insuffisance rénale	-	-	+/-		+
Bilirubinémie	-	-	3a 0-50 mg/l à J3	3b >50mg/l à J3	++
Guérison	+	+	+	+/-	-

VI. Traitement de l'intoxication phalloïdienne

Dès lors qu'il y a suspicion d'un syndrome phalloïdien, l'intoxiqué doit être hospitalisé en urgence en service de réanimation. Le traitement associe une réanimation symptomatique, une épuration digestive et rénale, un traitement « antitoxique », un traitement de l'insuffisance hépatocellulaire et, si nécessaire, une transplantation hépatique.

VI.1 Réanimation symptomatique

La compensation des pertes hydroélectrolytiques est primordiale et doit être instaurée le plus rapidement possible. Elle permet de corriger l'hypovolémie, la déshydratation et de maintenir une fonction rénale correcte [7]. Des perfusions de solutés isotoniques et de substituts de plasma en cas de troubles hémodynamiques seront administrées à l'intoxiqué [8]. Ceci doit être effectué sous surveillance des paramètres hémodynamiques et hydroélectrolytiques [16]. Les vomissements sont partiellement contrôlés par l'administration d'antiémétiques.

VI.2 Épuration digestive

Le lavage gastrique est utile uniquement lorsque la prise en charge est précoce. Il semble sans intérêt à distance de l'ingestion ou lorsque les vomissements sont importants.

L'aspiration du liquide gastro-duodéal, permettant de rompre le cycle entéro-hépatique des amatoxines, est rendue difficile par l'intolérance digestive.

L'administration de charbon activé, à une dose initiale de 50 à 100 g puis à des doses répétées de 25 g toutes les 4 à 6 heures semble être une alternative. Son intérêt reste à démontrer.

Les diarrhées, permettant l'élimination des toxines, sont à respecter [8].

Les amanitines étant majoritairement éliminées par voie rénale, il convient, une fois corrigés l'hypovolémie et la déshydratation, de maintenir une hydratation et une fonction rénale correcte. L'objectif est d'obtenir une diurèse de 100 à 200 ml/h. L'intérêt de la diurèse forcée n'est pas démontré.

VI.3 Épuration rénale et extrarénale

L'efficacité des différentes techniques d'épuration extrarénale (hémodialyse, hémoperfusion) n'a pas été démontrée. Leur intérêt résiderait dans la phase précoce d'une intoxication phalloïdienne certaine (conduite suicidaire par exemple) ou lors d'une insuffisance rénale préexistante. Cependant, la concentration sanguine basse en amanitines ainsi que leur élimination rapide du compartiment sanguin justifieraient l'inefficacité de ces techniques [7].

- Le système Mars

L'utilisation du système Mars™ (molecular adsorbant recirculation system), qui est un système de suppléance artificielle du foie indiqué dans le traitement des insuffisances hépatiques, a été proposée dans le traitement de cette intoxication.

Ce système d'épuration extracorporelle permet uniquement l'épuration des toxines et ne se substitue en aucun cas aux fonctions de synthèse du foie. Il associe un circuit sanguin extracorporel, un circuit d'épuration utilisant un dialysat d'albumine et un circuit d'épuration extrarénal conventionnel. On y trouve une membrane semi perméable synthétique (MarsFlux™) laissant passer les substances ayant un poids moléculaire inférieur à 50 kDa. Le sang du patient est en contact avec cette membrane. De l'autre côté de celle-ci, circule un dialysat enrichi en albumine humaine à 20%. Les toxines liées à l'albumine du patient ainsi que des substances hydrosolubles vont traverser cette membrane et passer dans le dialysat. Le passage successif sur une colonne d'absorption par charbon actif et sur une résine échangeuse d'ions permet l'élimination des toxines présentes dans l'albumine du dialysat. L'albumine est ainsi régénérée et peut de nouveau circuler et se charger en toxines au niveau de la membrane MarsFlux™.

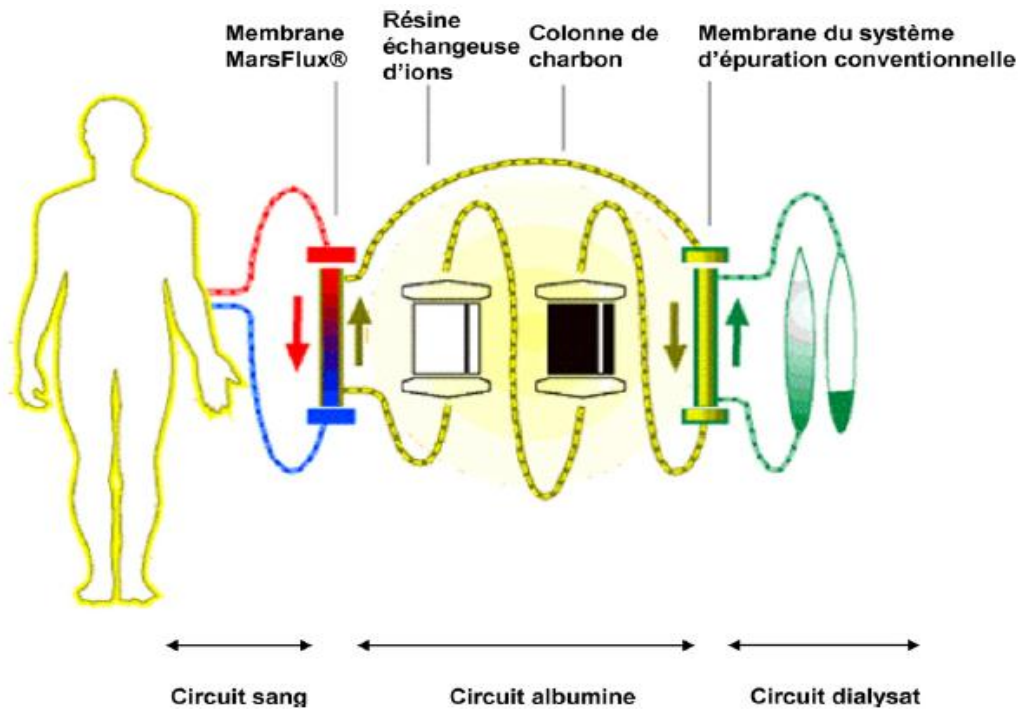


Figure 25 - Les différents circuits du système Mars™ [35]

Le circuit albumine fonctionnant en circuit fermé, est branché en dérivation au circuit dialysat. Ce dernier est en fait un système d'épuration extrarénal conventionnel qui élimine les substances hydrosolubles du sang du patient.

En raison d'un risque de thromboses au niveau de la membrane d'épuration, une anticoagulation du circuit sanguin est vivement conseillée [35].

Dans le cadre de l'intoxication phalloïdienne, cette technique a montré son intérêt sur de petites séries, afin de passer le cap de l'insuffisance hépatocellulaire et rendre possible la reprise des fonctions hépatiques en évitant la greffe [36]. Une action bénéfique de cette technique a notamment été suggérée chez l'enfant. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution. En effet, les concentrations d'amatoxines circulantes étant très faibles, l'épuration par cette technique aurait peu d'impact sur la toxicité tissulaire. De plus, d'autres séries historiques indiquent que 70 à 80% des intoxiqués guérissent spontanément sans transplantation et sans dialyse à l'albumine [35].

VI.4 Traitement « antitoxique »

A ce jour, aucun antidote n'est capable, à lui seul, d'inverser le pronostic de l'intoxication phalloïdienne. Près d'une douzaine d'antidotes ont été utilisés. Il semblerait que seules la pénicilline G, la N-acétylcystéine et la silibinine aient un réel intérêt [7].

VI.4.1 La silibinine

La silymarine, extraite du fruit et des graines du Chardon Marie (*Silybum marianum*) est un complexe dont la silibinine est le constituant majoritaire (60-70%). Les principaux constituants actifs de la silymarine, dont la silibinine fait partie, sont des flavonoïdes (figure 26).

En Europe, la silibinine, également connue sous le nom de silybine, est disponible sous le nom de Legalon® SIL et a pour indication « Intoxication hépatique par l'amanite phalloïde » [37].

D'un point de vue pharmacocinétique, l'absorption de silymarine est faible par voie orale avec une biodisponibilité estimée à 23-47%. Cette absorption semble être augmentée par l'utilisation d'un complexe silibinine-phosphatidylcholine, d'une dispersion solide, de l'encapsulation dans des liposomes ou d'un système automicroémulsionnable (SMEDDS®). Le pic plasmatique est atteint après 2 à 6 heures et la demi-vie d'élimination est d'environ 6 heures. Après un cycle entéro-hépatique, la silibinine et les autres constituants de silymarine sont rapidement glucuroconjugés et sulfatés au niveau hépatique. Un faible pourcentage (2 à 5%) est retrouvé dans les urines.

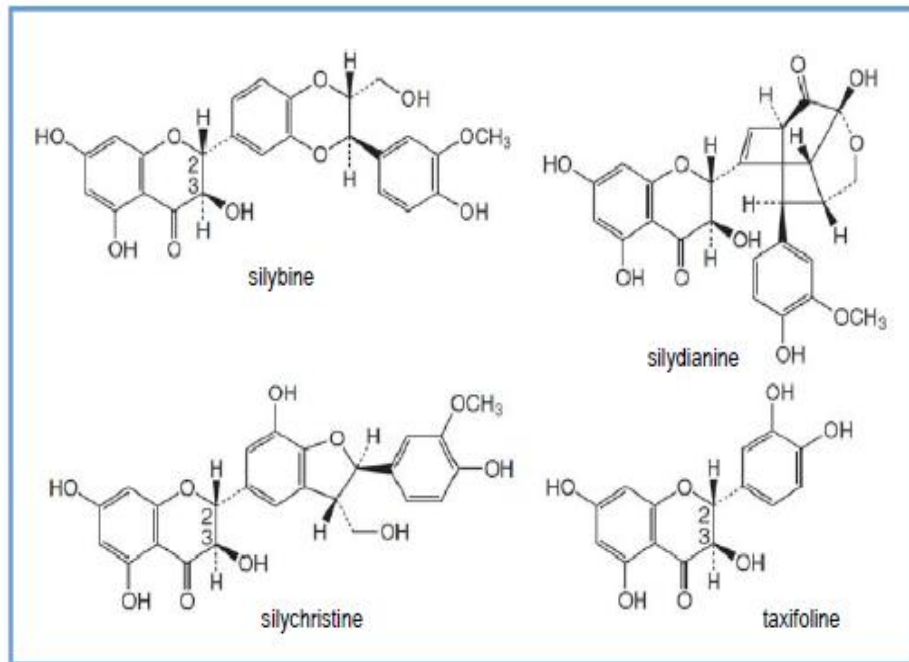


Figure 26 - Structure des principaux constituants de la silymarine [38]

.La silymarine présente d'après les données actuelles, une très faible toxicité aiguë et chronique par voie orale ou IV. Chez l'homme, une revue des études cliniques n'a démontré aucun décès et aucun effet indésirable grave n'a été constaté. La DL50 chez le rat serait de 10 000 mg/kg par voie orale et de 1 000 mg/kg après injection péritonéale. Le chien tolérerait une dose orale maximale de 300 mg/kg.

La silibinine semble être le constituant possédant la plus grande activité pharmacologique des constituants de la silymarine [38]. Elle inhibe le transport intrahépatocytaire des grosses molécules (OATP1B3) et la circulation entéro-hépatique des amanitines. Elle agit également sur l'ARN polymérase I et augmente ainsi la synthèse protéique. Elle stabilise la membrane hépatocytaire, limitant ainsi la peroxydation lipidique. Elle exerce aussi une action anti-inflammatoire et antiradicalaire en piégeant les espèces réactives de l'oxygène [7]. En outre, elle augmente la concentration sérique en glutathion. Le traitement consiste en une dose de charge de 5mg/kg en intraveineuse (IV), suivie d'une perfusion IV continue de 20 mg/kg/j [38], pendant 3 à 4 jours [39].

En 1972, Floersheim a évoqué pour la première fois l'utilisation de la silibinine dans le traitement de l'intoxication phalloïdienne. On peut citer deux études expérimentales pertinentes. La première, menée par Floersheim en 1978 et effectuée chez le chien, a démontré des effets bénéfiques de la silibinine (ou de la pénicilline) sur différents marqueurs hépatiques. La seconde fut dirigée par Vogel en 1984. Les effets protecteurs de la silibinine ont été reproduits chez un groupe de chiens traités 5 et 24 heures après l'ingestion d'amanite phalloïde. Une réduction du niveau des marqueurs hépatiques et des lésions histologiques a pu être observée.

Quatre chiens sont décédés dans le groupe témoin alors qu'aucun décès n'a été constaté dans le groupe silibinine.

Concernant les études effectuées chez l'homme, les premières publications remontent au début des années 1980.

En 1982, Floersheim observe une baisse de la mortalité avec l'association pénicilline-silibinine sur une série rétrospective de 205 cas colligés entre 1971 et 1980.

Un an plus tard, Hruby démontre un lien entre une rapide mise en route de la silibinine et une moindre sévérité des symptômes à partir de 18 cas.

En 1993, Zilker émet l'hypothèse d'un effet favorable de la silibinine en monothérapie à partir d'une série de 154 cas. En effet 16 patients de grade 3 (sur 4 grades) sous silibinine seule ont guéris.

En 2002, 2108 cas de syndrome phalloïdien des 20 dernières années sont revus par Enjalbert. Un effet favorable de la silibinine a été constaté. En effet, un taux de mortalité de 5,4% avec la silibinine seule et de 8,2% pour l'association pénicilline-silibinine a été observé [37].

L'utilisation récente de l'association pénicilline-silibinine n'a pas amélioré le pronostic de l'intoxication de manière significative. Une étude publiée en 2008 par Ganzert portant sur 367 patients traités entre 1980 et 2005 démontre qu'il n'y a pas d'effet supérieur de l'association pénicilline-silibinine comparée à la silibinine seule. En effet, le taux de mortalité était de 8,8% pour la combinaison pénicilline-silibinine (249 patients), de 5,1% avec la silibinine seule (118 patients), et de 8,4% pour l'ensemble de la série [7]. La silibinine et la pénicilline ayant un mode d'action similaire, il semblerait que ces deux molécules entrent en compétition au niveau du site de transport membranaire des amatoxines [37]. Beaucoup d'auteurs considèrent que la silibinine devrait être administrée seule en première intention.

En février 2010, Poucheret publie une étude rétrospective portant sur 2110 cas, le but étant d'optimiser la prise de décision thérapeutique lors des intoxications phalloïdiennes. Il s'appuie sur des données recueillies en Europe et en Amérique du Nord, à savoir 2108 cas de l'étude d'Enjalbert (2002) et 2 rapports de cas complémentaires. Sur ces 2110 patients, 1866 ont survécu et 244 sont décédés (taux de mortalité estimé à 11,58%). 1632 patients ont reçu une pharmacothérapie : 1458 ont survécu et 174 sont décédés (taux de mortalité de 10,66% lorsqu'une pharmacothérapie est mise en place). L'étude présentait six groupes de pharmacothérapie. Le groupe de patients traités par silibinine seule (624 patients) ou par silibinine-ceftazidime (12 patients) a présenté le plus faible taux de mortalité (2,8%). La silibinine semble donc être, d'après cette étude, un principe actif d'intérêt majeur dans la prise en charge du syndrome phalloïdien.

L'évaluation de l'efficacité de la silibinine se heurte à un problème majeur : il n'existe à ce jour aucune étude contrôlée chez l'homme. De ce fait, il subsiste certaines incertitudes sur ces essais : dose ingérée inconnue, facteurs de gravité et pronostiques mal appréciés, ou encore délai de traitement et médicaments associés mal précisés. Les seuls arguments en faveur de l'utilisation de cette molécule sont la

combinaison des résultats expérimentaux chez le chien et l'efficacité clinique retrouvée sur les séries non contrôlées [39].

VI.4.2 La N-acétylcystéine

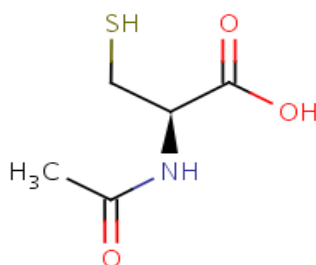


Figure 27 - Structure de la N acétylcystéine [40]

La N-acétylcystéine (NAC), très utilisée dans les intoxications au paracétamol, est un antidote dont l'intérêt est discuté dans le traitement de l'intoxication phalloïdienne. Son utilisation repose à la fois sur des bases physiopathologiques, expérimentales et cliniques.

Cet antidote agirait à plusieurs niveaux : il joue un rôle hépatoprotecteur en permettant une régénération du glutathion. Il aurait une action antiradicalaire propre en piégeant les espèces réactives. De plus, la NAC altérerait le pont tryptathionine intramoléculaire de l'amatoxine, élément essentiel à l'activité de cette toxine. Cette dernière hypothèse demande néanmoins à être vérifiée [22].

Dans l'étude rétrospective menée par Enjalbert en 2002 sur 2108 patients, 192 ont été traités par la NAC seule ou associée et un effet favorable de cette molécule a été observé (mortalité de 6,7%) [7] [9]. L'étude de Poucheret a également démontré l'intérêt de cette molécule dans cette indication [22].

Au vu des études rétrospectives impliquant la NAC, il est cependant difficile de conclure à une réelle efficacité de la NAC [7]. Une étude datant de 2004 a d'ailleurs émis des doutes sur l'utilité de la NAC chez les patients présentant une insuffisance hépatique aiguë non due au paracétamol [39]. De surcroît, la NAC est sans effet chez la souris [7]. L'utilisation de cette molécule dans le traitement de l'intoxication phalloïdienne reste cependant recommandée [41].

VI.4.3 La pénicilline G

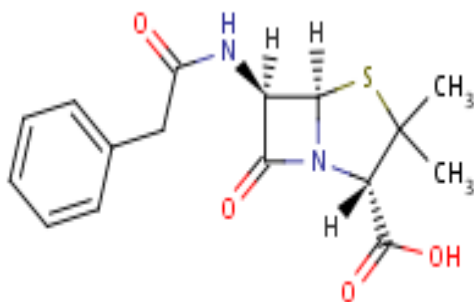


Figure 28 - Structure de la pénicilline G [40]

La pénicilline est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines qui semble avoir un effet hépatoprotecteur dans l'intoxication phalloïdienne.

Elle fut pour la première fois utilisée chez le rat et la souris par Floersheim en 1971. Il l'utilisa ensuite chez le chien : l'injection IV de pénicilline permit de limiter à la fois l'augmentation du taux des enzymes hépatiques et la chute des facteurs de coagulation. En 1980, une étude sur foie isolé de rat démontre que des perfusions de pénicilline inhibent fortement la toxicité de l' α -amanitine.

Plusieurs théories ont été avancées pour expliquer l'action antitoxique de la pénicilline G. Selon Floersheim, la pénicilline déplacerait l' α -amanitine de son site de liaison aux protéines plasmatiques. Cette hypothèse est remise en cause par le fait que ce cyclopeptide ne se lierait pas à la sérum albumine.

Une autre hypothèse suggère que la pénicilline diminuerait ou supprimerait la production de GABA par la flore intestinale. En effet, ce neurotransmetteur semble être impliqué dans les encéphalopathies hépatiques expérimentales. Il ne jouerait cependant aucun rôle dans l'encéphalopathie chez l'homme [22].

D'après Letschert *et al*, la pénicilline serait un substrat du transporteur intrahépatocytaire OATP et inhiberait de cette manière, la pénétration des amanitines dans l'hépatocyte [42].

Les posologies recommandées sont très élevées et varient de 300 000 à 1 000 000 unités/kg/j [9]. Ces doses massives sont susceptibles d'induire des effets indésirables centraux [16]. De plus, il existe un risque de réaction allergique.

En 1978, l'étude de Floersheim effectuée chez le chien, a démontré une limitation de l'augmentation des transaminases et une diminution des facteurs de coagulation après administration de pénicilline (ou de silibinine) à H5 et H24 [7].

En 2011, Magdalan constate que l'administration concomitante d' α -amanitine et de pénicilline (ou de NAC) limite l'apoptose induite par l' α -amanitine sur un modèle d'hépatocytes humains [43].

L'étude d'Enjalbert évoquée précédemment contredit ces résultats. La pénicilline seule ou en association fut la molécule la plus utilisée. Son utilisation n'a cependant pas montré d'effet favorable dans cette étude, contrairement à la NAC et à la silibinine [42].

Il semblerait que la ceftazidime, une céphalosporine de 3^{ème} génération, serait plus active que la pénicilline et provoquerait moins d'effets indésirables que cette dernière. Des recherches complémentaires sont nécessaires afin de valider cette observation [9].

VI.4.4 Conclusion sur l'efficacité des antidotes

Utilisées dans les études expérimentales, la pénicilline, la silibinine et la NAC semblent avoir des effets favorables lorsqu'elles sont administrées précocement. Les études cliniques, toutes rétrospectives et non contrôlées confirment l'efficacité de la silibinine et de la NAC mais remettent souvent en cause l'utilisation de la pénicilline G seule. De plus, l'association de cette dernière avec la silibinine est controversée ; elle ne montre pas d'effet supérieur à celui de la silibinine seule [7].

VI.5 Traitement de l'insuffisance hépatocellulaire

Le traitement de l'insuffisance hépatocellulaire n'est pas spécifique. L'utilisation de plasma frais congelé ou éventuellement de concentré de fibrinogène aide à compenser les déficits de facteurs de coagulation. Le glucosé hypertonique permet d'assurer un apport hypercalorique et prévient l'hypoglycémie. Les topiques antiacides et les antihistaminiques H2 préviennent les hémorragies digestives. La régénération hépatique peut être appréciée grâce au dosage des α -foetoprotéines [8].

VI.6 Transplantation hépatique

Dans les cas plus graves, la transplantation hépatique s'avère être en pratique le seul traitement de recours. Elle est indiquée, en principe, lorsque les chances de guérison spontanée sont inférieures à 10%.

VI.6.1 Surveillance de l'intoxiqué

Il est primordial d'effectuer une surveillance étroite du patient, aussi bien clinique que biologique afin de ne pas manquer le moment adéquat pour la transplantation [44]. La surveillance biologique doit notamment inclure le taux de

prothrombine, le facteur V, le fibrinogène, les plaquettes, la glycémie, les gaz du sang, les lactates, les transaminases et la créatininémie [13].

VI.6.2 Critères de transplantation

Le véritable enjeu est de pouvoir prédire l'irréversibilité de l'atteinte hépatique, afin d'envisager une éventuelle transplantation hépatique. Différents systèmes de critères ont été établis pour prédire la nécessité d'une transplantation dans le cadre d'une insuffisance hépatique aiguë, notamment les critères de Clichy et de King's College [44].

Les critères de Clichy ont été établis grâce aux résultats d'une étude menée par Bernau en 1986. Cette étude est l'une des premières concernant les facteurs pronostiques de l'insuffisance hépatique aiguë. Quant aux critères de King's College, ils dérivent d'une analyse rétrospective de cas d'insuffisance hépatique aiguë effectuée par O'Grady en 1989 (tableau 8).

Ces critères ont pour but d'identifier les malades ayant un pronostic défavorable avec un traitement médical, à un stade suffisamment précoce pour avoir le temps d'obtenir un greffon compatible. En effet, si la décision de transplantation est prise trop précocement, le risque est de transplanter par excès des patients qui auraient guéri spontanément sans transplantation. A l'inverse, le risque de décès est élevé si la décision de transplantation est prise à un stade trop tardif. Ces critères doivent permettre de trouver un compromis optimal entre ces deux extrêmes [45].

Cependant, aucun de ces deux systèmes de critères n'a été évalué pour l'intoxication à l'amanite phalloïde [44]. Une équipe munichoise et une équipe française ont donc suggéré des critères de transplantation plus spécifiques au traitement de cette intoxication.

En 2005, l'étude rétrospective de Ganzert fut menée sur 198 patients afin de proposer de nouveaux paramètres de recours à la transplantation. Les paramètres analysés : la créatininémie, la bilirubinémie, les ALAT, et le TP. L'association d'un TP < 25% et d'une créatininémie > 106 μmol entre les 3^e et 10^e jour s'avèrent être de bons critères prédictifs d'une évolution défavorable [46].

En 2007, une réévaluation des critères de transplantation fut proposé par l'équipe d'Escudie chez 27 patients intoxiqués à l'amanite phalloïde. Selon cette étude, un TP < 10 % au 4^e jour et l'apparition d'une diarrhée dans les 8 premières heures semblent être les paramètres les plus pertinents pour envisager une transplantation. Il ressort également que ni l'apparition d'une encéphalopathie, ni l'altération de la fonction rénale ne semblent être corrélées à la survenue d'un décès [47].

Tableau 8 - Critères de Clichy et King's College [44]

<p style="text-align: center;">Critères de Clichy- Transplantation pour insuffisance hépatique aiguë</p>	<p style="text-align: center;">Critères de King's College- Transplantation pour insuffisance hépatique aiguë non due au paracétamol</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Encéphalopathie hépatique <p style="text-align: center;">ET</p> <ul style="list-style-type: none"> - Facteur V < 20% si âge < 30 ans - Facteur V < 30% si âge > 30 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - Temps de prothrombine >100 secondes ou INR > 6,5 <p style="text-align: center;">OU</p> <ul style="list-style-type: none"> - Association de trois des critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> 1) Age < 10 ans ou > 40 ans ; 2) Etiologie : hépatite non virale, réaction médicamenteuse idiosyncratique ; 3) Durée de l'ictère > 7 jours avant le début de l'encéphalopathie, 4) Temps de prothrombine > 50 secondes ou INR > 3,5 5) Bilirubinémie > 300 µmol/L

VI.6.3 Techniques de transplantation

Deux techniques de transplantation sont principalement utilisées dans l'intoxication phalloïdienne. La transplantation hépatique orthoptique est la plus couramment pratiquée. Elle consiste à implanter un greffon après l'ablation du foie malade. Une autre technique alternative peut être réalisée chez les patients ayant un espoir de guérison de leur foie natif. Le greffon sera mis en place tout en conservant le foie malade du patient ; l'objectif à terme étant le retrait du foie greffé en cas de guérison du foie natif [21] [48].

VI.7 Traitements anecdotiques

Les connaissances sur le mécanisme d'action des toxines phalloïdiennes et sur leur cinétique a permis l'abandon de nombreux traitements qui s'appuyaient sur des hypothèses non validées [7].

VI.7.1 L'acide thioctique

Aussi appelée acide α lipoïque, cette molécule fut utilisée pour la première fois en 1969 par Kubicka dans le traitement de l'intoxication phalloïdienne. Il observa une diminution significative des lésions hépato-rénales après l'administration d'acide lipoïque en IV [49].

Des propriétés antioxydantes directes et indirectes ont été supposées. L'acide thioctique limiterait la peroxydation lipidique et il recyclerait d'autres antioxydants comme la vitamine C, la vitamine E et le glutathion.

Cependant, certaines études démontrent l'inefficacité de cette molécule dans cette indication. Une étude menée par Floersheim démontre que l'administration d'acide thioctique est souvent associée à la survenue de décès.

Son intérêt dans la prise en charge du syndrome phalloïdien est donc très controversé et son efficacité n'est à ce jour pas clairement prouvée [9].

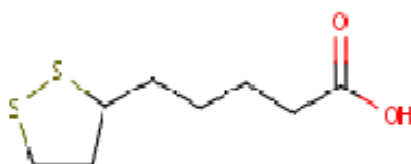


Figure 29 -Structure de l'acide thioctique [40]

VI.7.2 La cimétidine

La cimétidine est un antagoniste des récepteurs H₂ à l'histamine, indiquée dans le traitement des gastralgies et des ulcères gastroduodénaux. Cet antioxydant possède des propriétés inhibitrices des cytochromes P450, enzymes jouant un rôle dans le métabolisme de certains médicaments (notamment l'acétaminophène) [50]. Du fait de la similitude entre les effets hépatotoxiques de l'acétaminophène et l'évolution clinique de l'intoxication phalloïdienne, certains auteurs se sont intéressés à l'intérêt de cette molécule dans cette indication [51].

En 1987, Schneider observe à partir de souris intoxiquées, une réduction de la nécrose hépatocellulaire et des lésions mitochondriales après administration de hautes doses de cimétidine [9].

Cependant aucune étude prospective n'a évalué la réelle efficacité de cette molécule et son utilisation dans le traitement du syndrome phalloïdien a été abandonnée [51].

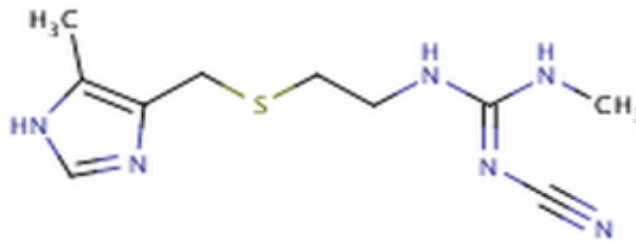


Figure 30 - Structure de la cimétidine [40]

VI.7.3 Stéroïdes

Certaines expériences suggèrent un effet bénéfique de la prednisolone. Elle entrerait en compétition avec l' α -amanitine au niveau du système de transport intrahépatocytaire. D'autres recherches ont démontré un effet bénéfique chez la souris mais pas chez le chien.

En 1979, une étude randomisée en double aveugle est conduite chez des patients souffrants d'insuffisance hépatique aiguë traités par hydrocortisone. Cet essai confirme le fait que les stéroïdes n'ont aucun effet bénéfique sur la fonction hépatique.

N'ayant pas prouvé leur efficacité, Floersheim suggère en 1985 le retrait des stéroïdes des protocoles de traitement de l'intoxication phalloïdienne [9].

VI.7.4 Le traitement « empirique » du Dr Bastien

Le docteur Bastien était un médecin généraliste français. Il s'est fait connaître suite à l'élaboration d'un protocole de traitement de l'intoxication phalloïdienne. Le traitement doit être administré le plus rapidement possible. Il consiste à injecter de la vitamine C en IV et à administrer des antiseptiques intestinaux (Ercéfuryl®) et un antibiotique (Néomycine®). Une réhydratation du patient est indispensable et un apport éventuel d'antiémétiques (Primpéran®) permet de calmer les vomissements.

Entre 1957 et 1969, il aurait sauvé quinze personnes grâce à cette méthode. Son protocole fut publié pour la première fois en mai 1970 dans les Annales Médicales de Nancy. Il fut officialisé par l'Ordre des Médecins en octobre 2000.

Afin de prouver l'efficacité de sa méthode très controversée, il s'empoisonna volontairement en 1971, 1974 et 1981. Il s'en sortira indemne.

De nos jours, nombreux sont les CAP ayant abandonné la méthode du Dr Bastien, son efficacité n'ayant jamais été formellement prouvée par des études scientifiques. De plus, l'apparition des symptômes étant tardive et l'administration du traitement devant être la plus rapide possible, il est souvent trop tard pour avoir recours à cette méthode [5].

Troisième partie : Analyse des cas d'intoxications phalloïdiennes au Centre Antipoison de Lille entre 2001 et 2011

Chaque année, des cas d'intoxications aux champignons sont recensés par les Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV). On retrouve bien entendu des cas de syndrome phalloïdien qui peuvent parfois causer le décès du patient.

Nous allons dans cette partie nous intéresser aux cas d'intoxications phalloïdiennes enregistrées par le CAP de Lille et tenter de dresser un bilan de la situation dans notre région et ses alentours.

I. Présentation des CAP

I.1 Historique

L'idée de création de CAP nous vient initialement des Etats-Unis. A Chicago, dans les années 50, les pédiatres hospitaliers recevaient de nombreux appels de parents confrontés à un problème d'intoxication d'un de leurs enfants afin de savoir quelle était la conduite à tenir. L'intérêt d'une évaluation du risque toxique par téléphone a rapidement été perçu : cela permettait de rassurer les parents et de désengorger les urgences pédiatriques en cas d'intoxication bénigne. Des postes ont très vite été individualisés à cet effet afin d'éviter que les pédiatres soient sans cesse dérangés par ces consultations téléphoniques ; le premier CAP est ainsi né en 1953.

D'autres CAP virent rapidement le jour dans certaines grandes villes américaines. Le concept fut ensuite repris en Europe : les premiers CAP européens furent mis en place par des services de réanimation et/ou d'urgences médicales dans les années 60 (Paris en 1959, Lyon en 1960, Helsinki en 1961...). Leur objectif était double : répondre aux interrogations du grand public pour les intoxications domestiques mais aussi aider les autres équipes médicales dans la prise en charge de patients intoxiqués et leur fournir les conduites à tenir adéquates.

L'activité des différents CAP a considérablement augmenté au fur et à mesure des années. Entre 1960 et 1990, le nombre de dossiers traités par centre est passé d'une centaine par an à plusieurs dizaines de milliers pour les plus importants d'entre eux. Cela s'explique notamment par une hausse du nombre de cas d'intoxications médicamenteuses volontaires et de toxicomanies dans la population générale. De ce fait, les CAP se détachèrent peu à peu des services dont ils dépendaient initialement et devinrent par la suite des structures à part entière.

I.2 Missions

Les missions et moyens des CAP français sont définis par le décret 96-833 du 17 septembre (annexe A).

I.2.1 Rôle principal

La principale mission des CAP français est la réponse téléphonique en urgence pour les professionnels de santé, le grand public et d'autres interlocuteurs divers (industriels, collectivités, autorités sanitaires). Cette tâche est assurée vingt-quatre heures sur vingt-quatre par des médecins spécifiquement formés à la toxicologie clinique.

La nature des appels reçus est diverse et variée. Lorsque l'appel provient du public, le médecin répondeur est en généralement confronté à trois types de cas de figure :

- l'intoxication semble bénigne. Dans ce cas, le médecin doit avant tout rassurer le demandeur et lui donner une conduite à tenir facilement applicable au domicile du patient.

- l'intoxication semble potentiellement grave. Une consultation médicale par un médecin libéral ou une hospitalisation en urgence dans les cas les plus sévères est nécessaire.

- il existe des cas intermédiaires où le médecin répondeur peut demander un avis médical bien que l'intoxication semble être « modérée ».

Lorsque le demandeur est un médecin, c'est souvent la nature du produit incriminé qui est à l'origine de l'appel. En effet, dans le cursus médical français, la toxicologie clinique n'est pas une spécialité à part entière et il n'y a donc pas de véritable formation spécifique sur la toxicité des produits de l'environnement. Le CAP constitue donc une aide précieuse pour les médecins devant faire face à un patient intoxiqué.

Il arrive parfois qu'il n'y ait pas de patient intoxiqué, le demandeur voulant simplement obtenir des informations auprès du CAP (vérification de contre-indications médicamenteuses, demande de bibliographie de toxicologie clinique...)

La nature du produit incriminé est également diverse. Il peut s'agir de produits ménagers, de médicaments, de produits industriels, de bricolage ou encore de cosmétiques. Bien entendu, les intoxications par les plantes, les aliments contaminés et les champignons peuvent également être à l'origine d'appels au CAP.

Il est à noter que les compétences des CAP ne s'arrêtent pas à l'évaluation du risque en cas d'intoxications aiguës. Les expositions chroniques, qu'elles soient d'origine professionnelle ou environnementale, peuvent aussi faire l'objet d'appels au CAP.

La principale difficulté à laquelle se heurtent les médecins du CAP est l'évaluation du risque compliquée par l'absence de contact direct avec le patient. En effet, l'appelant parfois paniqué (parents d'enfants intoxiqués) peut aggraver les faits. A l'inverse, il peut parfois minimiser la gravité de l'intoxication. Cette difficulté est moindre quand l'appelant est un professionnel de santé car il peut décrire de façon objective l'état dans lequel se trouve l'intoxiqué.

Quel que soit l'interlocuteur, les situations cliniques et le produit incriminé, le médecin répondeur doit faire preuve de pédagogie tout en mobilisant son savoir en matière de toxicologie clinique.

I.2.2 Autres missions

Au-delà de la réponse téléphonique, les CAP français remplissent d'autres missions.

I.2.2.1 Toxicovigilance

Les CAP participent activement à la toxicovigilance. En effet, grâce aux nombreuses informations recueillies lors des appels reçus, une surveillance des effets toxiques des produits toxiques et un travail d'analyse des données accumulées peuvent être effectués.

Un suivi des intoxications pour lesquelles les CAP ont été consultées est réalisé, permettant ainsi de mettre en évidence les produits toxiques susceptibles de représenter des problèmes de santé publique.

Certaines intoxications font d'ailleurs l'objet d'une surveillance particulière au niveau régional : intoxications au monoxyde de carbone, saturnisme infantile....Pour cela, les CAP vont travailler en collaboration avec certains acteurs locaux dans le but d'établir un rapport annuel pour les autorités sanitaires.

Notons également que les CAP apportent leurs concours à différentes études rétrospectives ou prospectives, l'objectif étant d'améliorer les connaissances en toxicologie clinique.

Le nombre important de données recueillies par les CAP grâce à l'activité de réponse téléphonique leur permet d'apporter leur contribution à d'autres activités de vigilance.

I.2.2.2 Pharmacovigilance

Concernant leur activité de pharmacovigilance, il faut savoir que les cas d'intoxications médicamenteuses colligés par les CAP peuvent s'avérer être très intéressants pour l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé) anciennement appelé AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Cette dernière peut ainsi mener diverses actions auprès des laboratoires, grâce aux données fournies par les CAP, afin de réduire le nombre ou la gravité des accidents médicamenteux. De plus, les CAP travaillent en étroite collaboration avec les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) : toutes les données concernant l'apparition d'effets indésirables consécutives à la prise de médicaments sont transmises au CRPV du même CHU. A l'inverse, les médecins des CRPV peuvent faire appel aux médecins des CAP lorsqu'ils doivent faire face à des problèmes de toxicologie non médicamenteuse.

I.2.2.3 Cosmétovigilance

Quant à leur rôle en termes de cosmétovigilance, les CAP de Lyon, Marseille et Paris sont les dépositaires légaux des informations sur les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle. Ce sont les seuls organismes à détenir ces données en France [52].

I.2.2.4 Tératovigilance

Plusieurs CAP ont mis en place une activité de tératovigilance. C'est le cas du CAP de Lille qui assure cette activité de surveillance et d'informations des risques toxiques pendant la grossesse et l'allaitement depuis plusieurs années [53].

I.2.2.5 Formation des étudiants

L'enseignement de la toxicologie clinique, qui n'est à ce jour toujours pas reconnue comme une spécialité universitaire à part entière, est assuré par les équipes médicales des CAP. Ainsi, les médecins des CAP participent à de nombreuses formations au cours des études médicales afin de transmettre leurs connaissances aux futurs praticiens [52].

Les praticiens des CAP assurent aussi des enseignements post-universitaires auprès des médecins généralistes ou des pharmaciens d'officine. Certains d'entre eux dirigent également des travaux de thèse de médecine ou de pharmacie.

Il faut noter qu'un diplôme interuniversitaire de toxicologie clinique a pu voir le jour grâce à l'implication des CAP dans la formation des étudiants.

I.2.2.6 Recherche et expertise

A partir des nombreuses données colligées, les praticiens des CAP sont régulièrement amenés à publier des études dans des revues de toxicologie ou de médecine d'urgence.

La plupart d'entre eux travaillent en collaboration avec des services de soins ou des laboratoires afin d'effectuer des études cliniques permettant d'optimiser la prise en charge des intoxiqués et d'améliorer les connaissances en termes de toxicocinétique de certaines molécules.

Ils apportent également leur contribution à des commissions et à des instances d'expertise.

I.2.2.7 Education sanitaire

Les CAP jouent un rôle primordial dans l'éducation sanitaire de la population. Les médecins participent à des campagnes d'éducation sanitaire et de prévention destinées au grand public mais également aux professionnels de santé. Des

thématiques diverses et variées peuvent être abordées lors de ces campagnes : intoxications au monoxyde de carbone, saturnisme infantile, champignons toxiques...

Le CAP de Lille mène de nombreuses actions d'éducation de la population notamment par le biais de la création d'un site internet mis à jour régulièrement. On y trouve de multiples informations concernant les risques d'intoxication, les accidents domestiques et les mesures de prévention ou encore des données statistiques (bilan annuel d'activité, étude sur le monoxyde de carbone). Le grand public peut également imprimer ou commander des documents d'information via ce site [54].

I.2.2.8 Astreinte nationale

Depuis 2003, une astreinte nationale est assurée par les équipes médicales des CAP. Elle fut mise en place par la Direction Générale de la Santé (DGS). Cette astreinte est activable 24 heures sur 24 en cas d'évènement toxique de grande ampleur sur le territoire français (accident industriel, chimique...). Une trentaine de toxicologues participent à cette activité.

I.3 Organisation des CAP en France

I.3.1 Structure

Avant le 1^{er} novembre 2013, il existait en France dix CAP (Angers, Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Nancy, Paris, Rennes, Strasbourg, Toulouse) et trois centres de toxicovigilance (Reims, Rouen, Grenoble) [55]. Les activités du CAP de Rennes ayant été transférées au CAP d'Angers, on ne dénombre désormais plus que neuf CAP et trois centres de toxicovigilance [56].

Pour chaque centre, une zone d'intervention géographique est définie. Concernant le CAP de Lille, il couvre les régions Nord Pas-de-Calais, Picardie, et Haute-Normandie. Néanmoins, médecins et particuliers peuvent s'adresser au centre de leur choix [52].

Les CAP sont structurés en service ou en département et comportent au minimum une unité de réponse téléphonique ainsi qu'une unité de toxicovigilance. Peuvent s'ajouter en fonction des situations locales d'autres unités : laboratoire de toxicologie analytique, unités de soins, CRPV.

Le chef de service est responsable du bon fonctionnement du centre et assure la direction technique et scientifique. Il peut s'agir soit d'un professeur des universités-praticien hospitalier (PU-PH), soit d'un maître de conférences-praticien hospitalier (MCU-PH) ou encore d'un praticien hospitalier pouvant justifier d'une expérience en toxicologie clinique.

Les CAP doivent disposer de locaux et moyens matériels suffisants afin de mener à bien leurs différentes missions. A titre d'exemple, des moyens de réception d'appels téléphoniques (lignes accessibles au public, lignes réservées aux liaisons avec les autorités, avec les centres de régulation des appels), d'enregistrement des appels, de transmission rapide des informations sont indispensables au bon déroulement de l'activité de ces structures.

La majorité d'entre eux sont situés à proximité de services d'urgences, de réanimation ou du SAMU (Service d'Aide Médicale Urgente) [54].

I.3.2 Personnel

Le personnel médical est constitué de médecins « seniors » chargés de la régulation des appels. Ils sont assistés par des médecins « juniors » en cours de formation et par des étudiants en médecine ou en pharmacie. Ces médecins « seniors » sont souvent d'anciens étudiants qui ont acquis au cours des années le savoir nécessaire pour répondre aux demandes des appelants. L'organisation pyramidale des connaissances a donc le double avantage de pallier l'absence de diplôme spécifique et de permettre également un renouvellement naturel des équipes médicales.

On trouve également une équipe non médicale (secrétaire, documentaliste...) chargée d'assurer la gestion de l'ensemble des informations nécessaires à la réponse téléphonique des CAP. Cela permet ainsi de diminuer la charge de travail des médecins répondeurs, qui pourront ainsi consacrer un maximum de temps à l'activité de réponse téléphonique [52].

I.3.3 Moyens documentaires et outils

Une documentation consultable en permanence est indispensable au bon fonctionnement des CAP. Elle doit être exploitable pour les médecins répondeurs ; elle est de ce fait gérée de façon rigoureuse. Cette documentation se compose de livres incontournables (ouvrages de toxicologie clinique, de réanimation médicale...) mais aussi de banques de données informatiques.

A côté de cela, l'accès à de nombreuses données via des sites Internet spécialisés (Pubmed, Toxnet...) constitue une aide supplémentaire pour l'activité de réponse téléphonique des répondeurs.

Un système informatique commun à tous les CAP français (SICAP) a été mis en place dans le but d'informatiser et d'exploiter toutes les données colligées par l'ensemble des centres. Ce système est également destiné à apporter une aide à la réponse téléphonique en urgence. Il se compose notamment d'une base nationale des produits et des compositions (BNPC) et d'une base nationale des cas et des demandes d'informations toxicologiques (BNCI). Ses modalités de fonctionnement ainsi que son organisation sont définies par l'arrêté ministériel du 18 juin 2002 [54].

Le CAP de Lille possède sa propre base de données informatisée nommée C.I.G.U.E(Centre d'Information pour la Gestion en Urgences des Empoisonnements). Elle permet la consultation en temps réel des protocoles thérapeutiques nécessaires à la prise en charge des patients intoxiqués et s'avère donc être très utile à l'activité de réponse téléphonique en urgence [53].

I.3.4 Gestion de la réponse téléphonique

En pratique, lors d'un appel au CAP, le répondeur remplit une fiche papier où seront notées toutes les informations nécessaires à l'évaluation du problème rencontré [52].

Un dossier médical est ensuite constitué et codé informatiquement lors de chaque demande concernant un patient. Chaque dossier comporte les informations suivantes :

- un numéro d'enregistrement,
- la date et l'heure de l'appel,
- l'identité du patient (nom, âge, poids, sexe), ses antécédents et pathologies éventuels,
- l'identité du demandeur (professionnel, particulier...),
- le ou les produit(s) incriminé(s), le type et les circonstances d'intoxication,
- la symptomatologie avant appel,
- la relation toxique/symptômes,
- l'évaluation du risque,
- les examens et traitements effectués avant appel,
- le traitement conseillé.

Afin de connaître l'évolution des intoxications humaines avérées ou présumées, un suivi médical est assuré par les équipes médicales. Il se fait soit par téléphone (en ville), soit par courrier (hôpitaux). Il permet d'obtenir entre autres, les informations suivantes :

- les symptômes et traitement après appel,
- la durée éventuelle d'hospitalisation,
- l'évolution et l'évaluation de la gravité réelle,
- l'imputabilité,
- les noms et adresses de l'intoxiqué et du demandeur.

Une rubrique commentaires permet d'ajouter des renseignements plus détaillés sur les circonstances et l'évolution de l'intoxication.

En cas de non réponse, une relance est effectuée. Si la requête n'aboutit pas malgré les relances, le dossier est clôturé [53].

II. Etude des cas d'intoxications phalloïdiennes recensées entre 2001 et 2011 au Centre Anti Poison de Lille

II.1 Objectifs et méthode

Le but de cette étude est de recenser et d'analyser rétrospectivement les cas d'intoxications phalloïdiennes rencontrés au CAP de Lille entre 2001 et 2011.

Le recueil des cas a pu être réalisé grâce à l'utilisation de la base CIGUE. Tous les dossiers en rapport avec le syndrome phalloïdien (intoxications suspectées ou avérées) ont été analysés. Les critères d'inclusion relevés sont les suivants :

- année d'intoxication : 2001 à 2011
- lieu de résidence du patient : Aisne, Oise, Somme, Eure, Seine-Maritime, Nord, Pas-de-Calais. Les régions hors zone de compétence du CAP de Lille ont également été incluses.
- nom du champignon ingéré : amanites, lépiotes, galères, syndrome phalloïdien.

II.2 Résultats

Après le tri informatique et grâce à ces différents critères, 96 cas ont finalement été retenus. Ce nombre correspond aux nombres de victimes intoxiquées et non pas au nombre de dossiers qui peuvent concerner plusieurs patients.

II.2.1 Variation annuelle

On note une proportion plus importante de cas durant l'année 2006 suivi d'un nombre nettement moins important en 2007. Cela s'explique notamment par les conditions météorologiques qui jouent un rôle dans la pousse des champignons, et donc dans le nombre d'intoxications (Figure 31).

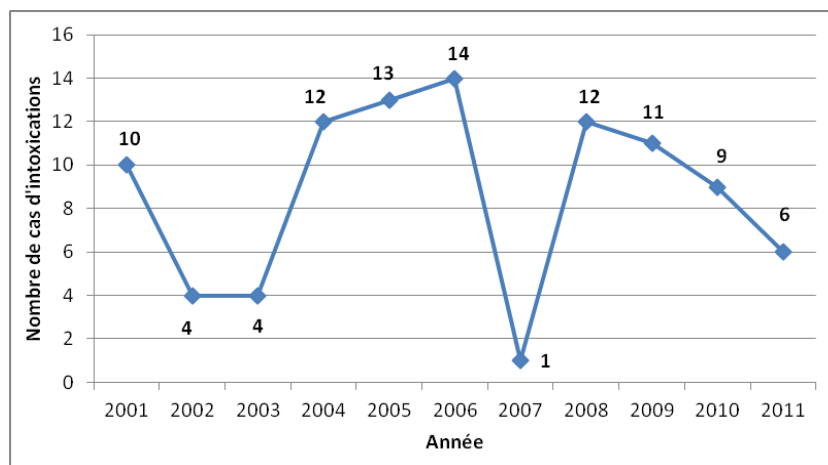


Figure 31 - Nombre de cas d'intoxications phalloïdiennes en fonction de l'année

2001 : 10 cas	2002 : 4 cas	2003 : 4 cas
2004 : 12 cas	2005 : 13 cas	2006 : 14 cas
2007 : 1 cas	2008 : 12 cas	2009 : 11 cas
2010 : 9 cas	2011 : 6 cas	

II.2.2 Variation mensuelle

Les intoxications aux champignons et plus particulièrement les intoxications phalloïdiennes ont un caractère saisonnier. On observe en effet un nombre important de cas d'intoxications pendant la période estivo-automnale qui s'étend du mois d'août au mois de novembre, avec un pic au mois d'octobre.

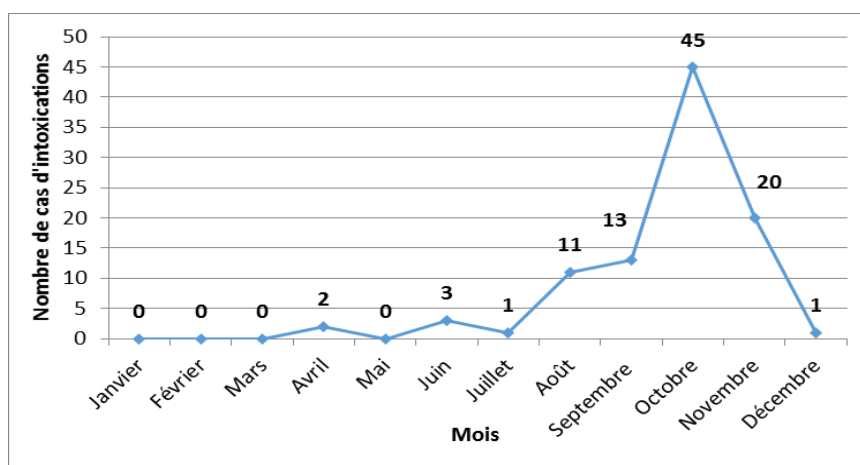


Figure 32 - Répartition mensuelle des cas d'intoxications phalloïdiennes

Janvier : 0 cas	Février : 0 cas	Mars : 0 cas
Avril : 2 cas	Mai : 0 cas	Juin : 3 cas
Juillet : 1 cas	Août : 11 cas	Septembre : 13 cas
Octobre : 45 cas	Novembre : 20 cas	Décembre : 1 cas

II.2.3 Variation journalière

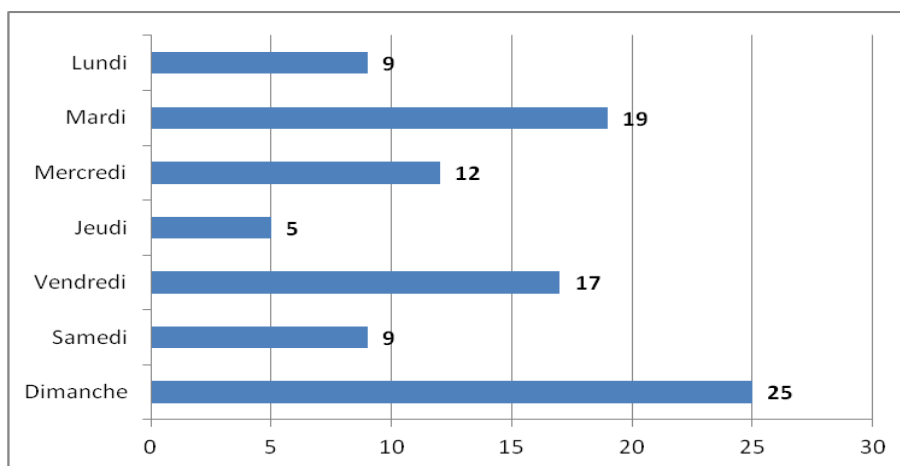


Figure 33 - Répartition journalière des cas d'intoxications phalloïdiennes

Lundi : 9 cas Mardi : 19 cas Mercredi : 12 cas
Jeudi : 5 cas Vendredi : 17 cas Samedi : 9 cas
Dimanche : 25 cas

Les intoxications ont le plus souvent lieu en fin de semaine et plus particulièrement le dimanche. A contrario, ces intoxications semblent être moins nombreuses en milieu de semaine (figure 33). Une des hypothèses probables serait que beaucoup d'intoxiqués profitent de la fin de semaine pour aller cueillir des champignons ; ils consomment ensuite lors d'un repas le fruit de leur récolte.

II.2.4 Sexe de l'intoxiqué

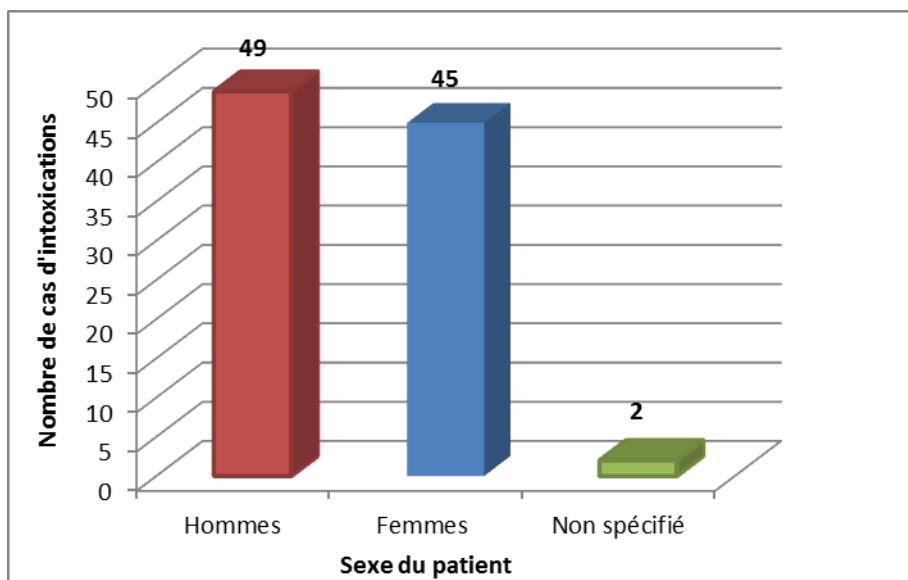


Figure 34 - Nombre de cas d'intoxications phalloïdiennes en fonction du sexe

Hommes : 49 cas
Femmes : 45 cas
Non spécifié : 2 cas

Sur 96 cas d'intoxications suspectées ou avérées, on note une proportion légèrement plus importante chez les hommes que chez les femmes (51% contre 47%), avec un sex ratio égal à 1,08.

II.2.5 Age de l'intoxiqué

Concernant l'âge des intoxiqués présumés, la tranche des moins de 15 ans est celle pour laquelle on retrouve le taux le plus faible d'intoxications (environ 15 %). Les personnes de plus de 40 ans sont les plus souvent touchées (46 %) (Figure 35).

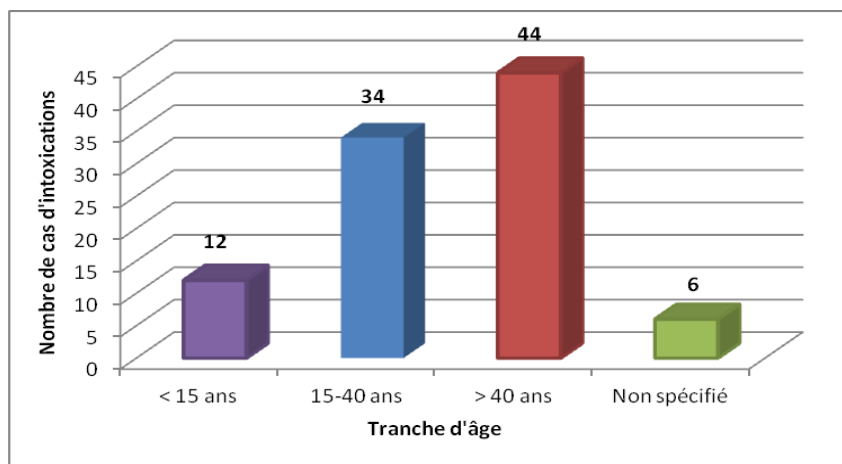


Figure 35 - Nombre de cas d'intoxications phalloïdiennes en fonction de l'âge

Moins de 15 ans : 12 cas
15 – 40 ans : 34 cas
Plus de 40 ans : 44 cas
Non spécifié : 6 cas

II.2.6 Origine géographique de l'intoxiqué

Le CAP de Lille couvre les régions Nord-Pas-de-Calais, Haute-Normandie et Picardie. 55,2% des intoxiqués proviennent de ces 3 régions avec une proportion plus importante pour la Haute-Normandie (22,9% des cas).

Par ailleurs, plus d'un tiers des intoxiqués proviennent de régions hors zone de compétence du CAP (37,5% des cas). Bien qu'il existe des zones géographiques d'intervention pour chaque CAP, patients ou médecins sont en effet libres de contacter le CAP de leur choix (tableau 9).

Tableau 9 - Origine géographique des patients

NPDC		Haute-Normandie		Picardie			Autre	Non précisé
Nord	Pas-de-calais	Eure	Seine-Maritime	Aisne	Oise	Somme		
15	4	10	12	6	4	2	36	7
19,8%		22,9%		12,5%				
55,2%							37,5%	7,3%

Pour les régions hors zone, on remarque un nombre non négligeable d'intoxiqués provenant d'Ile de France (16,7% des cas) et de Basse-Normandie (9,4% des cas) (figure 36).

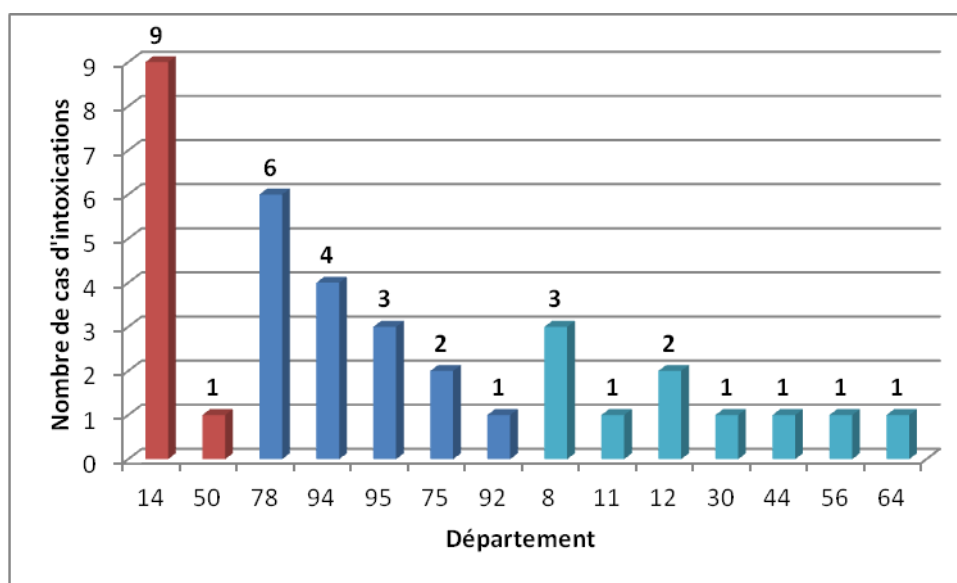


Figure 36 - Nombre d'intoxiqués en fonction du département d'origine (hors zone de compétence du CAP de Lille)

II.2.7 Circonstances d'exposition

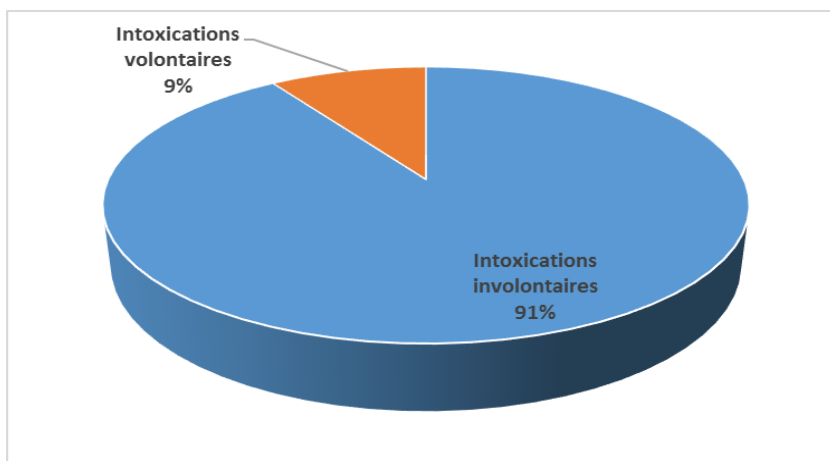


Figure 37 - Circonstances d'intoxications

Intoxications involontaires :	87
Intoxications volontaires :	9

La majorité des intoxications sont involontaires : 37 d'entre elles sont classées dans les accidents domestiques (ingestion de champignons toxiques par un enfant laissé sans surveillance par exemple) et 50 dans les intoxications alimentaires dues à des confusions sur la nature des champignons.

Les intoxications volontaires représentent une plus faible proportion (9%) : on compte 2 cas de conduite suicidaire et 6 cas classés comme intoxications délibérées ainsi qu'une intoxication classée en tant que cas de toxicomanie.

II.2.8 Lieu d'exposition

La majorité des intoxications ont lieu au domicile de l'intoxiqué. Elles ont lieu soit dans le salon ou dans la cuisine au cours d'un repas à base de champignons ou dans le jardin lors de cueillette accidentelle par un enfant par exemple.

Les cas d'intoxications se déroulant à l'extérieur ont lieu dans la nature ou dans les forêts... Quant aux intoxications dans les milieux scolaires, elles concernent des enfants ayant manipulé et/ou ingéré une espèce toxique dans les jardins. Enfin, pour les deux cas où le lieu d'exposition est un établissement d'intérêt public, les intoxications présumées se sont déroulées dans des jardins d'hôpitaux.

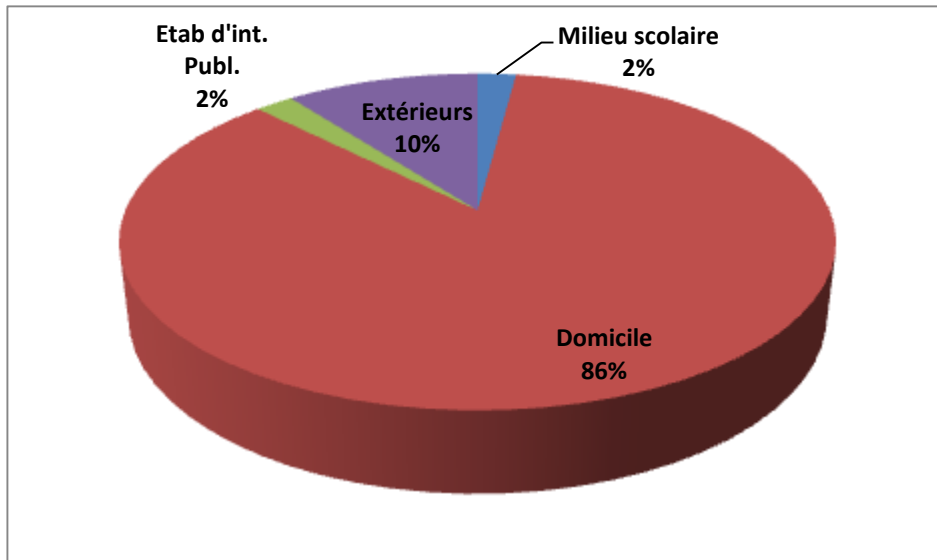


Figure 38 - Lieux de survenue des cas d'intoxications phalloïdiennes

Domicile :	82
Extérieurs :	10
Etablissement d'intérêt public :	2
Milieu scolaire :	2

II.2.9 Demandeur

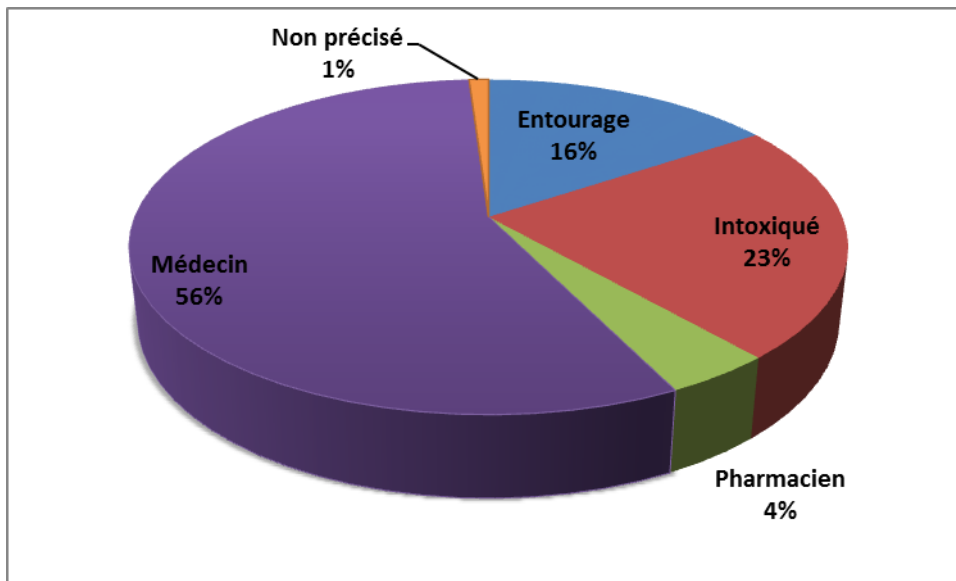


Figure 39 - Nature de l'appelant

Entourage :	15
Intoxiqué :	22
Pharmacien :	4
Médecin :	54
Non précisé :	1

Dans 55% des cas, l'appelant est un médecin (généraliste, médecin hospitalier ou du SAMU). Il semblerait donc qu'une proportion non négligeable de patient a le réflexe de faire appel aux services d'un médecin dans un cas avéré ou suspecté d'intoxication phalloïdienne.

Dans 39% des cas, les intoxiqués présumés ou leur entourage (famille, amis ou voisins) appellent directement le CAP pour connaître la conduite à tenir.

Il semblerait, d'après ces données, que les intoxiqués aient plus rarement recours aux compétences du pharmacien pour ce type d'intoxication : il est l'appelant dans 4% des cas).

II.2.10 Champignons incriminés

Les amanites sont le plus souvent mises en cause dans les cas d'intoxication étudiés (53% des cas). Les cas où les galères semblent être incriminées représentent une proportion beaucoup plus faible (7% des cas). Cela concorde avec les données retrouvées dans la littérature (figure 36).

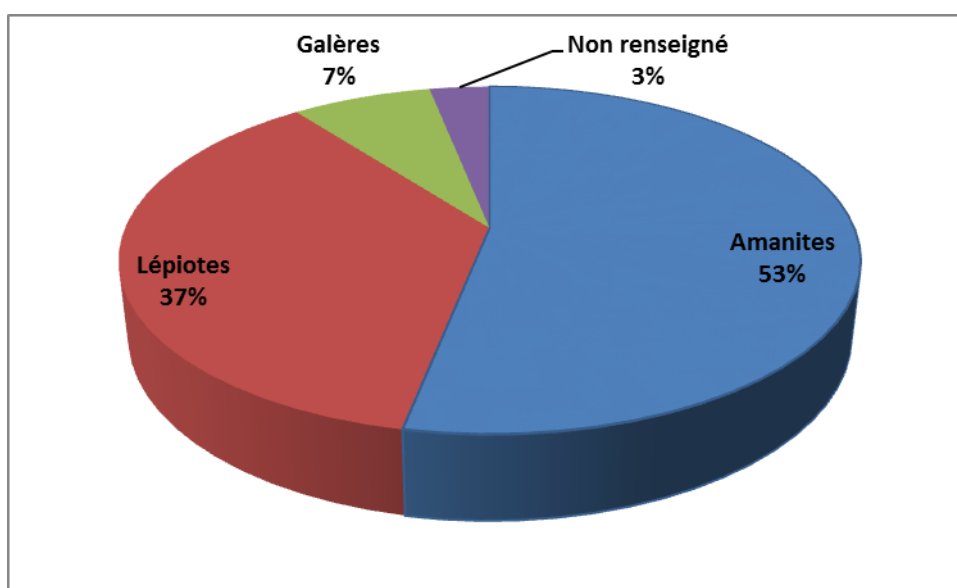


Figure 40 - Champignons incriminés dans les cas d'intoxications phalloïdiennes

Amanites	:	51
Lépiotes	:	35
Galères	:	7
Non renseigné	:	3

II.2.11 Symptomatologie au moment de la prise en charge médicale

Tableau 10 - Nombre de cas asymptomatiques et symptomatiques

Patients asymptomatiques au moment de l'appel	Patients symptomatiques au moment de l'appel
49	47

Parmi les 96 intoxiqués, on compte 49 cas asymptomatiques avant la conduite à tenir donnée par le répondeur. Ce sont le plus souvent des personnes qui, après ingestion d'un champignon, doutent de sa comestibilité ; il peut également s'agir de patients inquiets voulant connaître la conduite à tenir après que leur enfant ait ingéré accidentellement un champignon.

Concernant les cas symptomatiques, ils correspondent le plus souvent à des patients présentant des nausées, vomissements ou diarrhées avant l'appel au CAP.

II.2.12 Gravité rétrospective de l'intoxication

Afin d'évaluer la gravité d'une intoxication, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établi, en collaboration avec l'IPCS (International Programme on Chemical Safety), un score de gravité appelé PSS (Poisoning Severity Score) (annexe B). Il se base principalement sur la symptomatologie présentée par le patient au moment de l'appel au CAP mais également lors du suivi médical [53].

Tableau 11 - Gravité rétrospective de l'intoxication

	Gravité	Nombre de cas
PSS 0	Intoxication sans gravité	49
PSS 1	Intoxication de gravité faible	40
PSS 2	Intoxication de gravité modérée	3
PSS 3	Intoxication de gravité sévère	1
PSS 4	Intoxication ayant entraîné la mort du patient	1
	Intoxication de gravité inconnue	2

D'après les données récoltées, près de la moitié des intoxications sont sans gravité.

Dans 41% des cas, ce sont des intoxications de faible gravité qui correspondent à des symptômes mineurs régressant spontanément type troubles digestifs. Ils ne nécessitent pas d'hospitalisation.

Les intoxications de gravité modérée et sévère sont peu nombreuses. Dans le premier cas, l'hospitalisation est nécessaire du fait de la persistance des symptômes précédemment cités. Dans le deuxième cas, les symptômes sont sévères (insuffisance rénale, signes cliniques d'insuffisance hépatique) et mettent en jeu le pronostic vital. L'hospitalisation et la surveillance en urgence sont également indispensables.

II.2.13 Exemple de cas clinique

Deux patientes ayant partagé un repas comprenant des champignons, a priori du commerce, ont présenté une gastro-entérite avec des vomissements et diarrhées aqueuses importantes six heures après. Ces symptômes persistant dans le temps, les deux patientes décident de se rendre aux urgences.

Arrivée à l'hôpital, la première patiente âgée de 75 ans ayant des antécédents d'obésité et de diabète, présente par la suite une hépatite aiguë sévère avec insuffisance rénale associée à une défaillance multi-viscérale, aboutissant au décès de la patiente.

Concernant la seconde patiente âgée de 53 ans, elle présente une insuffisance hépato-cellulaire (TP : 50%, ALAT 2500 UI/l, Facteur V : 35%, bilirubine totale : 28 mg/l) avec une insuffisance rénale aiguë et une créatininémie égale à 23 mg/l. On retrouve également une acidose métabolique compensée (bicarbonates : 19 mmol/l, pH : 7,39), ainsi que des signes de déshydratation avec pli cutané et muqueuses sèches. Le dosage urinaire des α -amanitines urinaires et les recherches toxicologiques sanguines s'avèrent être négatives.

Le traitement mis en place associe une réhydratation et l'administration de vitamine C. Après quelques jours, l'état de santé de la patiente évolue favorablement avec une normalisation progressive de la fonction rénale (créatininémie : 7,1 mg/l, urée plasmatique : 0,33 g/l) et une amélioration du bilan hépatique (TP : 76%, Facteur V > 80%, bilirubinémie : 18,5 mg/l).

A sa sortie de l'hôpital, l'examen clinique est normal. Sur le plan biologique, la fonction rénale reste normale (créatininémie : 8 mg/l, urée plasmatique : 0,25 g/l), l'ionogramme ne présente pas d'anomalies et une nette atténuation de la cytolyse hépatique est observée.

Quant aux champignons mis en cause, il semblerait qu'ils aient finalement été cueillis en forêt. Après analyse des restes du repas par un laboratoire de mycologie, le champignon identifié semble être un Agaric, le plus toxique étant *l'Agaricus xanthoderma*, mais qui n'aurait jamais donné une symptomatologie aussi violente et d'issue fatale, sauf en cas de dysfonction rénale et de déshydratation antérieure.

Cet exemple de cas clinique nous prouve donc que la symptomatologie est identique à celle rencontrée dans une intoxication phalloïdienne bien qu'un des champignons identifiés ne provoque pas ce type de syndrome. Etant donné que ce dernier provient d'un reste de repas, l'hypothèse la plus probable serait que les champignons qui ont réellement provoqué ces symptômes n'ont pas pu être identifiés. Les agarics ne provoquant pas ce type de symptômes, il est probable que d'autres champignons toxiques provoquant un syndrome phalloïdien aient été ingérés lors du repas.

III. Analyse des résultats

L'analyse des résultats obtenus à partir des données recueillies au CAP de Lille nous permet de mettre en évidence plusieurs points.

Tout d'abord lorsque l'on s'intéresse à la répartition mensuelle des intoxications, on note que près de 94% des intoxications (soit 90 cas sur 96) ont lieu entre le mois de juillet et novembre. Cela n'est guère surprenant, les champignons poussant préférentiellement pendant la période estivo-automnale, le nombre d'intoxications est de ce fait plus important.

La répartition hebdomadaire des intoxications nous indique qu'elles ont souvent lieu en fin de semaine et surtout le dimanche (26% des cas soit 25 cas sur 96). Cela s'expliquerait par le fait que beaucoup d'amateurs de champignons attendent le week-end pour s'adonner à la cueillette de champignons et mangent le fruit de leur récolte lors du repas. A contrario, on dénombre peu de cas en milieu de semaine (5,2% des cas le jeudi soit 5 cas sur 96).

En outre, on remarque que l'année 2006 compte le plus de cas d'intoxications avérées ou présumées (14,6% des cas soit 14 cas sur 96). En effet, cette année a été marquée par un mois d'août et un mois de septembre particulièrement pluvieux. Ces conditions météorologiques favorables à la pousse des champignons ont eu pour conséquence une recrudescence du nombre d'intoxications liées à la consommation de champignons cette année-là [1] [57].

Ces intoxications sont dans 91% des cas involontaires et ont le plus souvent lieu au domicile de l'intoxiqué présumé. Chez l'adulte, les intoxications font souvent suite à une ingestion de champignons cueillis en forêt lors de repas. Elles sont très souvent la conséquence de confusions entre espèces toxiques et espèces comestibles. On retrouve d'ailleurs une proportion importante de cas avérés ou suspectés chez les plus de 40 ans (près de 46% des cas soit 44 cas sur 96).

Chez l'enfant, les intoxications sont pour la plupart des accidents dus à un défaut de perception du risque toxique. Ces intoxications ont souvent lieu dans un jardin lors d'un bref moment d'inattention des parents. Notons que seulement 12,5% des cas (soit 12 cas sur 96) concernant la classe des moins de 15 ans.

Dans notre étude, les amanites sont les espèces les plus souvent incriminées (53% des cas soit 51 cas sur 96), ce qui confirme les données retrouvées dans la littérature. Il n'est pas surprenant de ne retrouver que 7 cas où les galères sont

mises en cause.

Cependant, l'identification formelle par un spécialiste n'a que rarement pu être effectuée du fait de l'absence de restes de repas, ou de champignons trop altérés pour être identifiés.

Le cas clinique cité plus haut soulève un second problème : il arrive parfois que l'identification du champignon censé avoir été ingéré ne concorde pas avec les symptômes présentés par le patient. En effet, dans le cas présenté, l'agaric identifié par un mycologue n'aurait pas pu être à l'origine de symptômes aussi sévères chez les deux patientes. L'hypothèse la plus probable serait que des espèces provoquant un syndrome phalloïdien ont été ingérées lors du repas, mais qu'elles n'ont pas pu être identifiées.

Un patient intoxiqué peut donc dans certains cas, décrire ou faire identifier par un spécialiste une espèce comestible ou peu toxique, alors qu'il aura ingéré un champignon dont la toxicité peut lui être fatale.

Il faut donc pour la pose du diagnostic prendre en compte avant tout la symptomatologie présentée par le patient et les données biologiques.

Concernant la symptomatologie, il s'avère que près de 51% des intoxiqués présumés n'ont aucun symptôme au moment de l'appel au CAP. En observant la gravité rétrospective des intoxications, on remarque que ces cas asymptomatiques le restent après conseil du médecin répondeur. Cela nous amène donc à penser que concernant l'intoxication phalloïdienne, beaucoup font appel au CAP par précaution sans qu'il n'y ait de réels symptômes alarmants. Ceci est probablement la conséquence d'un travail réussi de prévention et de sensibilisation du grand public face aux intoxications par les champignons. Ces actions de prévention sont effectuées par les autorités sanitaires, les différents CAP et certains professionnels de santé.

Quant aux cas symptomatiques, il s'agit pour la majorité d'intoxications de gravité faible (41,6% des cas soit 40 cas/96). Le syndrome phalloïdien peut également être responsable de décès : on retrouve un cas dans notre étude.

Enfin, la nature de l'appelant laisse supposer que les patients qui pensent être intoxiqués ont très souvent le réflexe de se rendre chez le médecin (hospitalier, généraliste...) : il est l'appelant dans 56% des cas (54 cas/96). Le recours aux compétences du pharmacien semble être moins fréquent : l'appelant est pharmacien dans seulement 4% des cas (4 cas/96).

Pourtant, le pharmacien est un acteur de santé de proximité incontournable. Grâce à ses connaissances en mycologie, il doit normalement être à même de conseiller et d'aider les patients à identifier les champignons, et à les rediriger vers un CAP si besoin. L'automne venu, il peut aussi participer à la sensibilisation du grand public aux intoxications fongiques en mettant en place par exemple des campagnes d'informations via les vitrines de l'officine.

Le pharmacien est un professionnel de santé qui joue un rôle essentiel dans la prévention des intoxications aux champignons, et se doit de mettre à jour régulièrement ses connaissances, afin d'aider au mieux ses patients à identifier les espèces récoltées, leur évitant ainsi de s'intoxiquer.

Conclusion

Nous avons pu voir que le syndrome phalloïdien est une intoxication fongique redoutable, responsable d'environ 90% de décès liés à la consommation de champignons. Cette intoxication peut être provoquée par certaines amanites, lépiotes ou galères. Grâce aux progrès de la médecine, des avancées dans le domaine de la transplantation et de la mise en place de traitements qui semblent être efficaces, le taux de mortalité a chuté au cours de ces dernières années.

L'étude menée au CAP de Lille a mis en évidence le fait que ces intoxications présumées ou avérées avaient souvent lieu au domicile de l'intoxiqué, qu'elles semblaient plus fréquentes chez les plus de 40 ans, mais qu'elles pouvaient aussi toucher les enfants après ingestion accidentelle d'un champignon.

Du fait du grand nombre de patients asymptomatiques, on peut supposer que beaucoup d'appels concernant le syndrome phalloïdien qui parviennent au CAP de Lille sont des appels passés par précaution ; les intoxiqués présumés préfèrent avoir recours aux conseils d'un professionnel pour être rassurés. Le CAP remplit donc ici parfaitement son rôle : d'une part en informant le patient sur un risque éventuel d'intoxication ; d'autre part en limitant le nombre de consultations hospitalières inutiles.

Un des problèmes majeurs mis en exergue par cette étude est la difficulté d'identification de l'espèce incriminée dans l'intoxication. En effet, décrire un champignon au téléphone n'est pas chose aisée. Il est parfois possible de transmettre des restes de repas à un spécialiste pour qu'il détermine le champignon mis en cause, mais celui-ci peut être trop altéré pour être identifié. La pose du diagnostic est donc parfois difficile.

Le pharmacien fait partie des professionnels de santé que toute personne peut consulter s'il a des doutes sur la comestibilité d'un champignon. Il est en effet censé avoir acquis certaines bases en mycologie et il doit régulièrement mettre ses connaissances à jour afin de conseiller au mieux ses patients. Cet acteur incontournable de santé se doit de sensibiliser le grand public à ce problème, qui est malheureusement encore responsable de cas de décès dans la région.

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ALAT : Alanine Amino Transférase

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments

ARN : Acide RiboNucléique

BNCI : Banque Nationale des Cas d'Intoxications

BNPC : Banque Nationale des Produits et Compositions

CAP : Centre Anti Poison

CAPTIV : Centre Anti Poison et de Toxicovigilance

CTV : Centre de Toxicovigilance

CIGUE : Centre d'Information pour la Gestion en Urgences des Empoisonnements

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance

CRPV : Centre Régionale de PharmacoVigilance

DGS : Direction Générale de la Santé

DL50 : Dose létale 50

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

ICBN : International Code of Botanical Nomenclature

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IPCS : International Programme on Chemical Safety

IV : IntraVeineuse

MARS : Molecular Adsorbant Recirculation System

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

NAC : N AcétylCystéine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PSS : Poisoning Severity Score

PU-PH : Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

RIA : RadiImmunoAssay

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente.

SICAP : Système d'Information des Centres Antipoison

TMB : TétraMéthylBenzidine

TNF : Tumor Necrosis Factor

TP : Taux de Prothrombine

Glossaire

Acidophile : qui aime les stations acides.

Aculéolé (hyménophore) : muni de pointes ou aiguillons.

Adné (lames) : fixé au pied sur toute leur longueur.

Aiguillon : élément composant l'hyménophore des champignons hydroïdes.

Amyloïde : présentant une coloration bleu-noir en présence d'iode.

Anneau : reste de voile partiel réunissant le stipe et la marge piléique dans la jeunesse, subsistant sur le stipe sous forme de membrane.

Annuliforme : en forme d'anneau.

Apprimé (squames, sporophore, etc....) : fortement appliqué sur le support.

Arête (des lames) : extrémité libre des lames.

Armille : voile partiel particulier formant une forme de chaussette remontant sur le stipe.

Arqué (stipe) : courbé ; (lame ou arête des lames) : concave, la partie axiale descendant vers le bas du stipe.

Ascendant (lame ou arête) : remontant de la marge piléique vers le stipe ; (anneau) : qui monte du bas du stipe vers le haut.

Bistre : couleur de suie, d'un brun noirâtre.

Bombé (chapeau) : convexe, à large mamelon ; (lame) : ventru.

Bulbe : renflement plus ou moins nettement délimité, situé à la base du pied.

Bulbeux : pourvu d'un bulbe.

Campanulé : en forme de fleur de campanule, de cloche, c'est-à-dire hautement convexe.

Cannelé : muni d'ornements en creux.

Carpophore : terme déconseillé désignant le sporophore des champignons charnus.

Caverneux (stipe) : creusé d'une ou de plusieurs cavernes, c'est-à-dire de cavités irrégulières.

Cespiteux (port) : en touffe assez dense.

Circoncise (volve) : présentant un bourrelet net, à angle droit.

Chair : partie charnue du champignon.

Charnu : qui comporte beaucoup de chair.

Chapeau : Terme commun pour désigner la partie supérieure du champignon, qui supporte les saillis hyménifères (lames, tubes, aiguillons).

Chiné : présentant des chinures, dessins colorés en zig-zag sur fond de couleur différente.

Clavé : en massue.

Coenocytique : possédant plusieurs noyaux par élément.

Collarié : présentant un collarium.

Collarium : espace circulaire présent entre l'insertion des lames et le haut du pied lorsque l'insertion se fait à distance de celui-ci, dans la chair du chapeau (il n'y a pas de membrane qui délimite cet espace).

Concolore : de même couleur.

Concave (chapeau) : courbure creusée dans l'organe ainsi qualifié.

Conique : en forme de cône, la pointe dirigée vers le haut.

Convexe (chapeau) : courbure bombant à l'extérieur.

Cortine : voile partiel de texture filamenteuse.

Cuticule : terme impropre désignant les revêtements des sporophores de champignons supérieurs. Normalement utilisé en botanique (surface vernissée de certaines feuilles), ce terme pourrait éventuellement être employé pour désigner la surface vernissée de certains polypores.

Décurrent (lame) : se prolongant sur le pied.

Descendant (anneau) : supère ; (lames) : équivaut à pentu ou arqué décurrent.

Dextrinoïde : présentant une coloration brun-rouge au contact de l'iode.

Disque : partie centrale du chapeau.

Ecaille : ornement constituée par la chair superficielle qui se déchire et se redresse (excoriation).

Ecailleux : pourvu d'écailles.

Echancré (lame) : émarginé

Erodé (arête, lame) : Rongé, comme finement grignoté par la dent d'un rongeur.

Farineux (revêtement) : comme saupoudré de farine, donc finement pulvérulent.

Feutré : Dont l'aspect rappelle celui du feutre, c'est-à-dire dont la surface est essentiellement mate du fait de poils plutôt courts, mous, nullement isolés ou dressés, mais au contraire aplatis les uns sur les autres en tous sens, de façon à former un revêtement enchevêtré et apprimé, sans éléments bien individualisables.

Fibreux : qui est formé de fibres assemblées longitudinalement, plutôt résistant.

Fibrilleux : orné de fibrilles.

Fistuleux (stipe) : qui est creusé d'un petit canal.

Flocon : reste de voile général, très labile, pouvant disparaître sans blesser la chair.

Floconneux : garni de flocons généralement labiles.

Fusiforme (stipe) : en forme de fuseau, donc atténué aux deux extrémités.

Grégaire : Se dit d'espèces qui croissent en troupes.

Grenu (revêtement) : granuleux ; (chair) : se cassant net, comme un baton de craie.

Hydnoïde (hyménophore) : aculé, c'est-à-dire formé de petites pointes.

Hygrophane : présentant un changement de couleur par dessiccation.

Hyménium : alignement de cellules fertiles (asques ou basides) en couche monocellulaire.

Hyménophore : surface portant l'hyménium.

Hyphe : cellule fongique.

Infundibulorme : en forme d'entonnoir.

Involuté (marge) : enroulé.

Lame : organe mince, plat, situé sous le chapeau comme les rayons d'une roue.

Lamelle : petite lame n'atteignant pas le stipe.

Libre (lames) : distante du stipe, non soudé à ce dernier.

Mamelonné : qui présente un mamelon (émergence au centre du chapeau).

Marge : bord du chapeau, bord d'un bulbe quand celui-ci est net et forme un angle ; quelquefois, arête des lames.

Marginé (bulbe) : brusquement limité par un bourrelet anguleux ; (lame) : arête bordée d'une autre couleur que celle des faces.

Méchuleux : pourvu de petites mèches.

Membraneux : très mince et de consistance un peu papyracée.

Mixte (anneau) ; ayant une origine double, infère et supère ; (structure) : composée

d'éléments hétérogènes, de deux types au moins.

Mordoré : de couleur rappelant celle de l'encre séchée.

Mycélium : appareil végétatif des champignons, constitué de fins filaments.

Ocracé : teinté d'ocre (jaune).

Ombiliqué : présentant une dépression assez nettement délimitée et assez étroite.

Omboné : présentant un mamelon assez brusquement différencié.

Ovoïde : en forme d'œuf.

Papyracé : de consistance rappelant le papier.

Pelucheux : garni de peluches.

Pentu (lame) : descendant du bord du chapeau vers le stipe en ligne droite.

Piléique : se rapportant au chapeau.

Pore : extrémité des tubes chez les bolets et les polypores, les ouvrant à l'air libre.

Port : pour un sporophore, désigne sa façon de se présenter.

Prairie : formation végétale généralement fermée (couverture totale du sol) à base de plantes herbacées (souvent des graminées) vivaces.

Primordium : désigne le sporophore au moment où il commence à sortir du substrat.

Pruine : fine poussière plus ou moins farineuse, mêlée de gouttelettes de rosée minuscules que l'on peut ôter avec le doigt.

Pruineux : muni de pruine.

Pseudorhize : fausse racine. Désigne la partie souterraine des stipes radicants.

Purpurin : de couleur pourpre ou qui approche du pourpre, c'est-à-dire rouge violacé.

Radicant (stipe) : plus ou moins profondément enfoncé dans le substrat par un prologement basal (pseudorhize).

Revêtement : ensemble des cellules épidermiques d'un tissu. On nomme ainsi la ou les couches extérieures du chapeau (revêtement piléique) ou du stipe (revêtement pédiculaire).

Rhizoïde : petit filament mycélien situé à la base de certains sporophores.

Ridé : qui présente des rides.

Rimeux (chapeau) : craquelé, fendillé en toutes directions.

Rivuleux (chapeau) : garni de craquelures concentriques et souvent marginales.

Rudéral (=rudéralisé) : caractère de ce qui est « sali » par l'activité humaine, surtout en matières azotées.

Rugueux : à surface irrégulière et assez rêche au toucher.

Satiné (revêtement) : brillant soyeux.

Scabre : rugueux.

Scrobicule : fossette.

Spore : élément reproducteur des champignons.

Sporée : dessin obtenu par sporulation et constitué de millions de spores.

Sporophore : appareil portant les cellules reproductrices des champignons et sur lequel est produit les spores.

Sporulation : processus consistant à forcer le champignon à déposer ses spores sur un support, de façon à en voir la couleur précise.

Squame : excoriation de la chair superficielle, importante et assez large.

Squameux : orné de squames.

Squamule : petite squame.

Squamuleux : orné de squamules.

Stipe : pied des champignons.

Strié : garni de stries, généralement sans relief.

Thermophile : qui aime les endroits chauds.

Tube : élément de l'hyménophore des bolets et des polypores.

Unciné (lame) : avec une dent de décurrence.

Vélaire : relatif au voile.

Ventru (stipe) : renflé ; (lames, arêtes) : fortement convexe.

Vergeté : présentant des vergetures.

Vergetures : sorte de strie innée ou à relief très faible.

Voile général : enveloppe « universelle » englobant l'ensemble du primordium .

Laisse souvent une volve ou des flocons à la base, et des flocons piléiques, etc...

Voile partiel : structure réunissant la marge piléique et le pied chez le primordium et protégeant l'hyménophore jeune. Laisse souvent un anneau (voile membraneux) ou une cortine (voile filamenteux).

Volve : manifestation du voile général quand celui-ci est membraneux.

Table des figures

Figure 1 - Schéma général d'un champignon	16
Figure 2 - Formes de chapeau	17
Figure 3 - Marges de chapeau.....	17
Figure 4 - Surfaces de chapeau	18
Figure 5 - Types d'insertion des lames	19
Figure 6 - Types d'insertion du pied.....	19
Figure 7 - Formes de stipe.....	20
Figure 8 - Formes de la base du stipe	20
Figure 9 - Ornémentations du stipe	20
Figure 10 - Exemples de voile partiel	21
Figure 11 - Exemples de voile général	21
Figure 12 - Textures de la chair.....	22
Figure 13 - Schéma simplifié du cycle de reproduction d'un champignon	23
Figure 14 - <i>Amanita phalloides</i>	31
Figure 15 - <i>Amanita virosa</i>	32
Figure 16 - <i>Amanita verna</i>	33
Figure 17 - <i>Lepiota brunneoincarnata</i>	34
Figure 18 - <i>Lepiota brunneolilacina</i>	35
Figure 19 - <i>Lepiota josserandii</i>	36
Figure 20 - <i>Lepiota helveola</i>	37
Figure 21 - <i>Lepiota pseudohelveola</i>	38
Figure 22 - <i>Galerina marginata</i>	39
Figure 23 - Principe de la méthodologie RIA	48
Figure 24 - Protocole de dosage des amanitines par la méthode ELISA	49
Figure 25 - Les différents circuits du système Mars™	53
Figure 26 - Structure des principaux constituants de la silymarine.....	55
Figure 27 - Structure de la N acétylcystéine	57

Figure 28 - Structure de la pénicilline G	58
Figure 29 - Structure de l'acide thioctique	62
Figure 30 - Structure de la cimétidine	63
Figure 31 - Nombre de cas d'intoxications phalloïdiennes en fonction de l'année....	73
Figure 32 - Répartition mensuelle des cas d'intoxications phalloïdiennes	73
Figure 33 - Répartition journalière des cas d'intoxications phalloïdiennes.....	74
Figure 34 - Nombre de cas d'intoxications phalloïdiennes en fonction du sexe.....	74
Figure 35 - Nombre de cas d'intoxications phalloïdiennes en fonction de l'âge.....	75
Figure 36 - Nombre d'intoxiqués en fonction du département d'origine (hors zone de compétence du CAP de Lille)	76
Figure 38 - Circonstances d'intoxications	77
Figure 39 - Lieux de survenue des cas d'intoxications phalloïdiennes	78
Figure 40 - Nature de l'appelant	78
Figure 41 - Champignons incriminés dans les cas d'intoxications phalloïdiennes....	79

Table des tableaux

Tableau 1 - Terminologies standardisées des principaux rangs utilisées en systématique	25
Tableau 2 - Structure et dose létale 50 des amatoxines.....	40
Tableau 3 - Structure et dose létale 50 des phallotoxines	43
Tableau 4 - Structure et dose létale 50 des virotoxines.....	44
Tableau 5 - Sensibilité et spécificité obtenues avec la technique radio-immunologique	48
Tableau 6 - Sensibilité et spécificité obtenues avec la technique ELISA.....	50
Tableau 7 - Stade de gravité des intoxications phalloïdiennes	51
Tableau 8 - Critères de Clichy et King's College	61
Tableau 9 - Origine géographique des patients.....	76
Tableau 10 - Nombre de cas asymptomatiques et symptomatiques	80
Tableau 11 - Gravité rétrospective de l'intoxication	80

Annexes

Annexe A : Décret n°93-833 du 17 septembre 1996 relatif aux missions et moyens des centres antipoison

<< Art. D. 711-9-1. - Les centres antipoison sont chargés de répondre, notamment en cas d'urgence, à toute demande d'évaluation des risques et à toute demande d'avis ou de conseil concernant le diagnostic, le pronostic et le traitement des intoxications humaines, accidentelles ou volontaires, individuelles ou collectives, aiguës ou non, provoquées par tout produit ou substance d'origine naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement. Lorsqu'il s'agit d'effets indésirables d'un médicament ou d'un produit à usage humain mentionné à l'article L. 511-1, d'un produit mentionné à l'article L. 658-11 ou d'un médicament ou produit contraceptif mentionné à l'article 2 du décret no 69-104 du 3 février 1969, le centre antipoison informe, conformément à l'article R. 5144-14, le centre régional de pharmacovigilance.

<< Art. D. 711-9-2. - Conformément à l'article L. 711-9, les centres antipoison participent au dispositif d'aide médicale urgente prévu par la loi no 86-117 du 6 janvier 1986 ; ils peuvent être sollicités et intervenir, à la demande des autorités compétentes, lors de situations d'urgence présentant un danger pour la santé publique.

<< Art. D. 711-9-3. - Les missions définies aux articles D. 711-9-1 et D.711-9-2 sont assurées vingt-quatre heures sur vingt-quatre.

<< Art. D. 711-9-4. - Les centres antipoison participent à la toxicovigilance. A ce titre, ils suivent l'évolution des intoxications pour lesquelles ils ont été consultés et recueillent à leur sujet toutes les données utiles ; ils procèdent à la collecte d'informations sur les autres cas d'intoxications qui se sont produits dans leur zone d'intervention ; ils ont une mission d'alerte auprès des services du ministre chargé de la santé et des autres services compétents, notamment ceux qui sont chargés de la consommation et de la répression des fraudes ; ils remplissent une mission d'expertise auprès des autorités administratives et des instances consultatives. Pour l'exécution de la mission définie au 2 ci-dessus, tout centre hospitalier régional comportant un centre antipoison passe, dans chacun des départements faisant partie de sa zone d'intervention, une convention avec un établissement public de santé doté d'un service d'aide médicale urgente ; cette convention définit le rôle et les modalités d'activité du correspondant départemental du centre antipoison, qui doit être un praticien hospitalier de cet établissement.

<< Art. D. 711-9-5. - Les centres antipoison participent à l'enseignement et à la recherche en toxicologie clinique. Ils assurent la formation de leurs correspondants départementaux ainsi que l'actualisation des connaissances de ceux-ci. Ils participent à la prévention des intoxications et à l'éducation sanitaire de la

population.

<< Art. D. 711-9-6. - Les centres antipoison ont accès, sous réserve des dispositions de l'article R. 145-5-2, à la composition de toute préparation dans les conditions et selon les modalités définies aux articles L. 145-1 à L. 145-5 et R. 145-1 à R. 145-5- Ils ont accès, sous réserve des dispositions de l'article R. 5153-10, aux informations sur les substances ou préparations dangereuses mentionnées à l'article L. 626-1, dans les conditions et selon les modalités définies aux articles R. 5153-8 et R. 5153-9.

<< Art. D. 711-9-7. - Selon leur importance et la diversité de leurs activités, les centres antipoison sont organisés en service ou en département, ou en structure distincte si l'établissement fait usage de la faculté prévue par l'article L. 714-25-2. Ils doivent comporter une unité de réponse à l'urgence fonctionnant dans les conditions fixées aux articles D. 711-9-9 et D. 711-9-10 ainsi qu'une unité de toxicovigilance. Ils peuvent en outre, en fonction des moyens et des situations locales, comporter une unité de soins pour intoxiqués, une unité de consultation, un laboratoire de toxicologie analytique et être associés à un centre régional de pharmacovigilance agréé conformément à l'article R. 5144-16.

<< Art. D. 711-9-8. - Chaque centre antipoison fonctionne sous la responsabilité d'un professeur des universités - praticien hospitalier, ou d'un maître de conférences des universités - praticien hospitalier ou d'un praticien hospitalier, justifiant d'une expérience en toxicologie clinique. Le responsable du centre consacre à celui-ci la totalité de son temps d'activité hospitalière. Il en assure la conduite générale, en assume personnellement la direction technique et scientifique et veille à la formation permanente du personnel affecté au centre, notamment en ce qui concerne la compétence clinique du personnel médical ; il veille également au respect du secret médical et à l'application des dispositions de l'article R. 5153-9.

<< Art. D. 711-9-9. - La réponse téléphonique est assurée vingt-quatre heures sur vingt-quatre par un médecin ayant suivi une formation en toxicologie clinique et une formation à la réponse téléphonique et qui ne peut être chargé d'autres tâches durant sa permanence. Ce médecin peut être assisté par d'autres médecins, des pharmaciens ainsi que des étudiants du troisième cycle des études médicales et pharmaceutiques placé sous sa responsabilité, sous réserve qu'ils aient suivi la formation préalable nécessaire dont le contenu est défini par arrêté du ministre chargé de la santé.

<< Art. D. 711-9-10. - Les centres antipoison disposent de locaux suffisants, qui leur sont exclusivement affectés, et de moyens matériels leur permettant d'accomplir leurs missions vingt-quatre heures sur vingt-quatre. Ils disposent en particulier :

- de moyens de réception des appels téléphoniques comportant, d'une part, des lignes accessibles au public, d'autre part, des lignes spécifiques exclusivement réservées aux liaisons avec les autorités, avec les autres centres antipoison et avec

l'organisme agréé mentionné à l'article L. 626-1, enfin des lignes utilisées pour des consultations courantes ou au titre du fonctionnement de routine, non accessibles au public ;

- d'une liaison téléphonique directe, avec possibilité de transfert d'appels, avec les centres de réception et de régulation des appels, mentionnés à l'article L. 711-7, dits "centres 15", situés dans leur zone géographique d'intervention ;

- de moyens d'enregistrement des appels et des réponses, les documents enregistrés devant être conservés pendant trois mois ;

- de moyens de transmission rapide d'informations par télécopie ou modem ;

- d'une documentation spécialisée et tenue à jour sur le traitement des intoxications ;

- des moyens informatiques, définis à l'article D. 711-9-11, d'aide à la réponse à l'urgence et d'enregistrement des données liées aux cas d'intoxications ainsi que de toute donnée susceptible de contribuer à la toxicovigilance.

<< Art. D. 711-9-11. - Les modalités de fonctionnement d'un système informatique, commun à tous les centres antipoison, destiné à apporter une aide à la réponse à l'urgence et à permettre l'exploitation des données toxicologiques sont définies par arrêté du ministre chargé de la santé. Ce système comprend notamment une banque nationale de cas, rendus anonymes, de toxicologie clinique, destinée à servir de support aux enquêtes de toxicovigilance.

<< Art. D. 711-9-12. - Chaque centre antipoison rédige un rapport annuel d'activités, assorti d'une évaluation de ses pratiques et de son organisation. Ce rapport est établi selon le modèle défini par arrêté du ministre chargé de la santé et soumis à la délibération du conseil d'administration du centre hospitalier régional.

Annexe B : Poisoning Severity Score (PSS)

SYMPTOMATOLOGIE	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	PSS 0 Pas de symptôme ou de signe	PSS 1 Symptômes mineurs, faibles, régressant spontanément	PSS 2 Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	PSS 3 Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital
CARDIOVASCULAIRE		<ul style="list-style-type: none"> . Extrasystoles isolées . Hypotension artérielle : discrète, transitoire . Hypertension artérielle : discrète, transitoire 	<ul style="list-style-type: none"> . Bradycardie sinusale (A : 40-50 ; E : 60-80 ; nouveau né : 80-90 c/min) . Tachycardie sinusale (A : 140-180 ; E : 160-190 ; nouveau né : 160-200 c/min) . Extrasystoles fréquentes . Fibrillation auriculaire/flutter . BAV 1^{er} et 2nd degré . Allongement QRS et QTc . Troubles de la repolarisation . Ischémie myocardique . Hypotension artérielle, hypertension artérielle 	<ul style="list-style-type: none"> . Bradycardie sinusale sévère (A < 40 ; E < 60 ; nouveau né < 80 c/min) . Tachycardie sinusale sévère (A > 180 ; E > 190 ; nouveau né > 200 c/min) . Dysrythmie ventriculaire menaçant le pronostic vital . BAV III . Asystolie . Infarctus du myocarde . Choc . Crise hypertensive maligne
RESPIRATOIRE		<ul style="list-style-type: none"> . Irritation, toux, essoufflement, dyspnée faible . Bronchospasme mineur 	<ul style="list-style-type: none"> . Toux prolongée, stridor . Bronchospasme, dyspnée, hypoxie nécessitant l'administration d'oxygène 	<ul style="list-style-type: none"> . Insuffisance respiratoire : bronchospasme sévère, obstruction des voies aériennes, SDR, œdème pulmonaire, œdème de glotte, bronchopneumopathie, pneumopathie, pneumothorax.
DIGESTIF		<p>Radiographie pulmonaire : anormale avec ou sans symptômes mineurs</p> <ul style="list-style-type: none"> . Vomissements, diarrhée, douleurs . Irritation digestive . Brûlure du 1^{er} degré, ulcération minime buccale <p>Endoscopie : érythème, œdème, stade I</p>	<p>Radiographie pulmonaire : anormale avec symptômes modérés</p> <ul style="list-style-type: none"> . Vomissements prononcés ou prolongés, diarrhée profuse, douleur, iletus intestinal . Brûlures du 1^{er} degré d'une zone critique ou 2nd et 3rd degré de zone limitée <p>Endoscopie : lésions ulcéreuses transmurales, stade IIa</p>	<ul style="list-style-type: none"> . Hémorragie digestive massive . Perforation digestive . Brûlures du 2nd et 3rd degré étendues <p>Endoscopie : lésions ulcéreuses transmurales, lésions circonferentielles, perforations, stades IIb, III et IV</p>

A : adulte ; E : enfant

SYMPTOMATOLOGIE	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	PSS 0 Pas de symptôme ou de signe	PSS 1	PSS 2	PSS 3
		Symptômes mineurs, faibles, régressant spontanément	Symptômes ou signes prononcés ou prolongés	Symptômes sévères ou mettant en jeu le pronostic vital
SYSTEME NERVEUX		<ul style="list-style-type: none"> Somnolence, vertiges, ataxie, acouphènes Glasgow 12 - 14 Faible agitation 	<ul style="list-style-type: none"> Inconscience avec réponse appropriée à la douleur Glasgow 8 - 11 Aprnée brève, bradypnée Confusion, agitation, hallucination, délire Convulsions localisées ou généralisées peu fréquentes, brèves Symptômes extrapyramidaux prononcés Symptômes cholinergiques / anticholinergiques prononcés Paralyse localisée sans atteinte des fonctions vitales Troubles visuels et auditifs 	<ul style="list-style-type: none"> Coma profond avec réponse inappropriée à la douleur, ou absence de réponse à la douleur Glasgow 3 - 7 Dépression ou insuffisance respiratoire Agitation extrême Convulsions généralisées répétées Etat de mal convulsif, opisthotonos
OCULAIRE		<ul style="list-style-type: none"> Troubles visuels et auditifs mineurs Irritation, rougeur (typerthémie conjonctivale), larmoiement Atteinte conjonctivale Cedème palpébral mineur 	<ul style="list-style-type: none"> Irritation intense Atteinte cornéenne limitée circonscrite (kératite ponctuée) 	<ul style="list-style-type: none"> Ulcération cornéenne importante Perforation cornéenne Séquelle permanente
CUTANE		<ul style="list-style-type: none"> Irritation, brûlure du 1^{er} degré Brûlure du 2^{ème} degré si < 10% SC 	<ul style="list-style-type: none"> Brûlure du 2^{ème} degré sur 10 à 50% SC chez adulte, 10 à 30% SC chez enfant Brûlure du 3^{ème} degré < 2% SC 	<ul style="list-style-type: none"> Brûlure du 2^{ème} degré > 50% SC adulte, > 30% SC chez enfant Brûlure du 3^{ème} degré > 2% SC
MORSURE PIQURES		<ul style="list-style-type: none"> Cedème, prurit localisé 	<ul style="list-style-type: none"> Cedème régional touchant la totalité du membre 	<ul style="list-style-type: none"> Cedème extensif touchant le membre et les parties adjacentes Localisation critique d'un cedème avec menace de l'intégrité des voies aériennes supérieures Nécrose étendue Douleur extrême
SC : surface corporelle				

SYMPTOMATOLOGIE	AUCUNE	BENIGNE	MODEREE	SEVERE
	PSS 0 Pas de symptôme ou de signe	PSS 1	PSS 2	PPS 3
MUSCLES	<ul style="list-style-type: none"> . Douleur mineure à modérée . Sensibilité à la palpation . Rhabdomyolyse . CPK : 250 - 1500 UI/L 	<ul style="list-style-type: none"> . Douleur, rigidité, crampes . Fasciculations . Rhabdomyolyse . CPK : 1500 - 10 000 UI/L 	<ul style="list-style-type: none"> . Douleur intense : rigidité extrême, crampes étendues . Fasciculations étendues, diffuses . Rhabdomyolyse avec complications . CPK > 10 000 UI/L . Syndrome des loges 	<ul style="list-style-type: none"> . Douleur intense : rigidité extrême, crampes étendues . Fasciculations étendues, diffuses . Rhabdomyolyse avec complications . CPK > 10 000 UI/L . Syndrome des loges
REINS	<ul style="list-style-type: none"> . Protéinurie et/ou hématurie minimes 	<ul style="list-style-type: none"> . Protéinurie et/ou hématurie massives . Oligurie, polyurie . Créatinine sérique : 200 - 500 µmol/L 	<ul style="list-style-type: none"> . Insuffisance rénale, anurie . Créatinine sérique > 500 µmol/L 	<ul style="list-style-type: none"> . Insuffisance rénale, anurie . Créatinine sérique > 500 µmol/L
HEMATO	<ul style="list-style-type: none"> . Hémolyse mineure . Méthémoglobinémie comprise entre 10% et 30% 	<ul style="list-style-type: none"> . Hémolyse . Méthémoglobinémie comprise entre 30% et 50% . Troubles de la coagulation sans hémorragie . Anémie, leucopénie, thrombocytopénie 	<ul style="list-style-type: none"> . Hémolyse massive . Méthémoglobinémie > 50% . Troubles de la coagulation avec hémorragie . Anémie, leucopénie, thrombocytopénie sévères 	<ul style="list-style-type: none"> . Hémolyse massive . Méthémoglobinémie > 50% . Troubles de la coagulation avec hémorragie . Anémie, leucopénie, thrombocytopénie sévères
FOIE	<ul style="list-style-type: none"> . ASAT, ALAT : 2 - 5 x la normale 	<ul style="list-style-type: none"> . ASAT, ALAT : 5 - 50 x la normale . Sans signe clinique évident de dysfonction hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> . ASAT, ALAT > 50 x la normale . Atteinte fœcaleurs de la coagulation . Signe clinique d'insuffisance hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> . ASAT, ALAT > 50 x la normale . Atteinte fœcaleurs de la coagulation . Signe clinique d'insuffisance hépatique
METABOLISME	<ul style="list-style-type: none"> . Acide-base - HCO₃ : 15-20 ou 30-40 mmol/L - pH : 7,25 - 7,32 ou 7,50 - 7,59 . Electrolytes - K : 3,0 - 3,4 ou 5,2 - 5,9 mmol/L - Hypoglycémie modérée : 0,5 - 0,7 g/L ou 2,8 - 3,9 mmol/L - Hyperthermie de courte durée 	<ul style="list-style-type: none"> . Acide-base - HCO₃ : 10 - 14 ou > 40 mmol/L - pH : 7,15 - 7,24 ou 7,60 - 7,69 . Electrolytes - K : 2,5 - 2,9 ou 6,0 - 6,9 mmol/L - Hypoglycémie grave : 0,3 - 0,5 g/L ou 1,7 - 2,8 mmol/L - Hyperthermie prolongée 	<ul style="list-style-type: none"> . Acide-base - HCO₃ < 10 mmol/L - pH < 7,15 ou > 7,7 . Electrolytes - K < 2,5 ou > 7,0 mmol/L - Hypoglycémie sévère < 0,3 g/L ou < 1,7 mmol/L - Hyperthermie maligne - Hypothermie dangereuse 	<ul style="list-style-type: none"> . Acide-base - HCO₃ < 10 mmol/L - pH < 7,15 ou > 7,7 . Electrolytes - K < 2,5 ou > 7,0 mmol/L - Hypoglycémie sévère < 0,3 g/L ou < 1,7 mmol/L - Hyperthermie maligne - Hypothermie dangereuse

Bibliographie

- [1]: InVS. Recrudescence du nombre d'intoxications liées à la consommation de champignons non comestibles. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/presse/2006/communiqués/intoxications_champignons_010906/. Consulté le 1^{er} septembre 2013.
- [2]: Courtecuisse R, Duhem B. Guide des champignons de France et d'Europe. Paris : Delachaux et Niestlé ; 2010, 544 p.
- [3]: Reconnaître les principaux champignons toxiques et mortels. Actualités pharmaceutiques, carnet de formation pharmaceutique continue, 2009, suppl.1, vol. 48, 28 p.
- [4]: Polese JM, Deconchat C. Champignons, l'encyclopédie. Editions Artemis ; 2002, 607 p.
- [5]: Société Mycologique des Hautes-Vosges. Réglementation de la cueillette. Disponible sur : <http://www.smhv.net/reglementation.ws>. Consulté le 30 septembre 2013
- [6]: Centre AntiPoisons. Petits conseils aux ramasseurs de champignons. Disponible sur : http://www.poissoncentre.be/article.php?id_article=127. Consulté le 30 septembre 2013.
- [7]: Saviuc P, Moreau PA. Intoxications par les champignons : syndromes à latence longue. EMC-Pathologie professionnelle et de l'environnement ,2012 ,vol.7, n°3, p.1-5.
- [8]: Saviuc P, Moreau PA. Intoxications par les champignons supérieurs. In: Danel V, Barriot P, editors. Intoxications aiguës en réanimation. 2^{ème} édition. Paris : Arnette ; 1999, p. 523-548.
- [9]: Enjalbert F, Rapior S, Nougier-Soule J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning : 20-year retrospective analysis. Journal of Toxicology Clinical Toxicology, 2002, vol.40, n°6, p. 715-757.
- [10]: Courtecuisse R. Photo-guide des champignons d'Europe. Paris : Delachaux et Niestlé ; 2000, 960 p.
- [11]: Base de données mycologiques MycoDB. Disponible sur : <http://www.mycodb.fr/>. Consulté le 5 mai 2013.
- [12]: Laux HE. Guide Vigot des champignons comestibles et de leurs sosies toxiques. Vigot ; 1999, 191 p.
- [13]: Zilker T. Intoxications par les champignons supérieurs. In: Jaeger A, Vale JA, editors. Intoxications aiguës. Paris: Elsevier; 1999, p. 393-415.
- [14]: Moreau C, Rouard B. Guide des champignons comestibles et vénéneux. Paris : Larousse, 1999, 264 p.

- [15]: Vetter J. Toxins of *Amanita phalloides*. *Toxicon*, 1998, vol.36, n°1, p. 13-24.
- [16]: Flesh F, Saviuc P. Intoxications par les champignons : principaux syndromes et traitement. EMC-Médecine, 2004, vol.1,n°1, p. 70-73.
- [17]: Wieland T, Faulstich H, Fiume L. Amatoxins, phallotoxins, phallolysin, and antamanide : the biologically active components of poisonous *Amanita* mushrooms. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 1978, vol.5, n°3, p. 185-260.
- [18]: Boyer JC, Hernandez F, Estorc J, De la Coussaye JE, Bali JP. Management of maternal *Amanita phalloides* poisoning during the first trimester of pregnancy : a case report and review of the literature. *Clinical Chemistry*, 2001, vol.47, n°5, p.971-974.
- [19]: Wacker A, Riethmüller J, Zilker T, Felgenhauer N, Abele H, Poets CF, Goelz R. Fetal risk through maternal *Amanita phalloides* poisoning at the end of the pregnancy. *American Journal of Perinatology*, 2009, vol.26, n°3, p.211-213.
- [20]: Delacour H, Fritsch N, Roche C, Gentile A, Tran-Van D, Gardet V. Intoxication phalloïdienne par consommation de *Lepiota brunneoincarnata*. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, 2009, vol.24, n°1, p.50-55.
- [21]: Santi L, Maggioli C, Mastroroberto M, Tufoni M, Napoli L, Caraceni P. Acute liver failure caused by *Amanita phalloides* poisoning. *International Journal of Hepatology*, 2012, vol.2012, article ID 487480, 6 p.
- [22]: 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, 2010, vol.55, n°7, p.1338-1345.
- [23]: Wong JH, Ng TB. Toxins from Basidiomycete fungi (mushrooms): amatoxins, phallotoxins and virotoxins. In: Kastin AJ, editors. *Handbook of biologically active peptides*. Elsevier academic press; 2006, p.131-134.
- [24]: Li C, Oberlies NH. The most widely recognized mushroom: chemistry of the genus *Amanita*. *Life Sciences*, 2005, vol.78, n°5, p.532-538.
- [25]: Bonnet MS, Basson PW. The toxicology of *Amanita virosa*: the destroying angel. *Homeopathy*, 2004, vol.93, n°4, p.216-220.
- [26]: Nisse P. Le screening toxicologique aux urgences. *Congrès Urgences 2010*, Paris, 2010, p.133-145.
- [27]: IPCS INCHEM. Amatoxins. Disponible sur : <http://www.inchem.org/documents/pims/fungi/amatox.htm#SectionTitle:1.3>
Common name(s). Consulté le 12 juin 2013.
- [28]: Jehl F, Gallion C, Birckel P, Jaeger A, Flesch F, Minck R. Determination of alpha-amanitin and beta-amanitin in human biological fluids by high liquid performance chromatography. *Analytical Biochemistry*, 1985, vol.145, n°1, p.35-42.

- [29]: Charlier C, Plomteux G. La place actuelle de l'immunoanalyse en toxicologie clinique. *Immunoanalyse & Biologie spécialisée*, 1996, vol.11, n°4, p.225-239.
- [30]: Staack RF, Maurer HH. New Bühlmann ELISA for determination of Amanitins in urine - Are there false positive results due to interferences with urine matrix, drugs or their metabolites?. *Toxichem Krimtech*, 2000, vol.68, n°2, p.68-71.
- [31]: Bühlmann Amanitin Elisa. Disponible sur : http://www.sceti.co.jp/images/psearch/pdf/BUL_EK-AM1_p.pdf. Consulté le 30 juin 2013.
- [32]: Bühlmann Amanitin Elisa. Disponible sur : <http://www.alpco.com/pdfs/01/01-EK-AM1.pdf>. Consulté le 2 juillet 2013.
- [33]: Flesch F. Prise en charge des intoxications par amatoxines. *Bulletin de la société de toxicologie clinique Infotox*, 2004, n°19, p.3-4.
- [34]: Faulstich H. Mushrooms Toxins. In : Dabrowski WM, Sikorski ZE, editors. *Toxins in Food*. CRC Press ; 2004, p.61-79.
- [35]: Francoz C, Durand F. Suppléance artificielle du foie par le système MARS™ : intérêt et limites en réanimation. *Réanimation*, 2007, vol.16, n°7-8, p.587-594.
- [36]: Roux X, Labadie P, Morand C, Fontaine B, Coutant G. Intoxication par *brunneoincarnata* : à propos de deux cas. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2008, vol.27, n°5, p.450-452.
- [37]: Saviuc, P. Silibine et intoxication phalloïdienne. 44^{ème} Congrès de la Société de Toxicologie Clinique, Angers, 2006.
- [38]: Dubé PA. La silymarine dans l'intoxication aux amatoxines. *Bulletin d'information toxicologique*, 2010, vol.26, n°2, p.1-12.
- [39]: Mas A. Mushrooms, amatoxins and the liver. *Journal of Hepatology*, 2005, vol.42, n°2, p.166-169
- [40]: Toxnet. Disponible sur : <http://toxnet.nlm.nih.gov>. Consulté le 3 juillet 2013.
- [41]: Saviuc P. Quelles indications pour la Nac en 2009?. 47^{ème} Congrès de la Société de Toxicologie Clinique, Toulouse, 2009.
- [42]: Letschert K, Faulstich H, Keller D, Keppler D. Molecular characterization an inhibition of amanitin uptake into human hepatocytes. *Toxicological Sciences*, 2006, vol.91, n°1, p.140-149.
- [43]: 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. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2011, vol.63, n°4, p.311-315.

- [44]: Misselwitz B, Müllhaupt B, Maggiorini M, Kupferschmidt H, Seedbach JD. L'intoxication à *Amanita phalloides* : une indication de la transplantation hépatique. Forum médical suisse, 2007, vol.7, p.49-54.
- [45]: Durand F. Insuffisance hépatique aiguë. Journée d'hépatologie de l'hôpital Beaujoin EPU, Paris, 2009.
- [46]: Ganzert M, Felgenhauer F, Zilker T. Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. Journal of Hepatology, 2005, vol.42, n°2, p.202-209.
- [47]: Escudié L, Francoz C, Vinel JP, Moucari R, Cournot M, Paradis V et al. *Amanita phalloides* poisoning: Reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. Journal of Hepatology, 2007, vol.46, n°3, p.466-473.
- [48]: Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. Les types de transplantations hépatiques. Disponible sur : <http://www.chb.aphp.fr/transplantation/types/index.phtml#TransplantationOrthotopique>. Consulté le 10 juillet 2013.
- [49]: Bustamante J, Lodge JK, Marcocci L, Tritschler HJ, Packer L, Rihn BH. α -lipoic acid in liver metabolism and disease. Free Radical Biology & Medicine, 1998, vol.24, n°6, p.1023-1039.
- [50]: Thériaque. Disponible sur : <http://www.theriaque.org>. Consulté le 15 juillet 2013.
- [51]: Ward J, Kapadia K, Brush E, Salhanick SD. Amatoxin poisoning : case reports and review of current therapies. The Journal of Emergency Medicine, 2013, vol.44, n°1, p.116-121.
- [52]: De Haro L. Centres antipoison : vocations et modalités de fonctionnement. EMC-Toxicologie Pathologie 2, 2005, vol.2, n°2, p. 55-66.
- [53]: Mathieu-Nolf M. Rapport d'activité du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Lille, 2006, 79p.
- [54]: Rambourg-Schepens MO, Pitti-Ferrandi A, Ledrans M, Jouan M. Rapport de la mission InVS/Afsse sur les Centres antipoison et les Centre de toxicovigilance, 2003, 52p.
- [55]: Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Centre antipoison et de toxicovigilance. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/centres-antipoison-et-de-toxicovigilance.html>. Consulté le 9 septembre 2013.
- [56]: Pharmacie Plouhinec Fabry. Coordonnées du Centre Anti Poison. Disponible sur : <http://pharmacie-plouhinec-fabry.fr/coordonnees-du-centre-anti-poisons>. Consulté le 17 décembre 2013.
- [57]: Saviuc P, Guyodo G, Garnier R. Les intoxications dans les CAPTV français entre 2000 et 2006. 45^{ème} Congrès de la Société de Toxicologie Clinique, Bordeaux, 2007.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2013/2014

Nom : Soudjay
Prénom : Zalihta

Titre de la thèse :
Analyse des cas d'intoxications phalloïdiennes sur le territoire de compétence du centre antipoison de Lille

Mots-clés :
Intoxications ; Mycétisme; Syndrome phalloïdien ; Centre Antipoison ; Champignons

Résumé :

Le syndrome phalloïdien est une intoxication liée à la consommation de champignons toxiques, dont l'issue peut être fatale. Malgré les progrès de la médecine, il n'existe pas à ce jour d'antidote capable d'inverser à lui seul le pronostic de l'intoxication.

L'enquête rétrospective menée à partir de données recueillies au centre antipoison et de toxicovigilance de Lille nous permet de constater que la plupart des intoxications sont la conséquence de confusions entre espèces comestibles et toxiques. Tout amateur de cueillette de champignons doit donc acquérir certaines bases en mycologie, ou à défaut faire appel à des spécialistes en la matière, afin d'éviter une éventuelle intoxication.

Le pharmacien, éducateur de santé de proximité, joue un rôle majeur dans la prévention de ces intoxications et peut aider les adeptes de cueillettes à identifier les espèces récoltées. Il contribue, en collaboration avec les autorités sanitaires et d'autres acteurs de santé, à sensibiliser le grand public à ces intoxications responsables chaque année de plusieurs décès en France.

Membres du jury :

Président :

Courtecuisse Régis
Professeur des Universités - Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseurs :

Moreau Pierre-Arthur
Maître de Conférences - Faculté de Pharmacie de Lille

Standaert Annie
Maître de Conférences - Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur:

Lembrez Marie
Pharmacien, Wattignies