

Le syndrome phalloïdien est une intoxication gravissime, à l'issue souvent fatale, causée par un trio d'amanites ayant trois caractères morphologiques en commun : des lames blanches rayonnantes, un anneau sur le pied et une volve en sac. Les membres de ce dangereux trio sont :

- [*Amanita phalloides*](#) et variétés
- [*Amanita verna*](#) et variétés
- [*Amanita virosa*](#) et variétés

Quelques chiffres

- Les intoxications mortelles en France sont de 95 à 98 % imputables à ce trio d'amanites.
- L'ingestion d'Amanite phalloïde est responsable de 90 % des syndromes phalloïdiens.
- Le syndrome phalloïdien présente un taux de mortalité compris entre 10 et 15 %. Ce taux a nettement chuté ces dernières années avec les progrès dans les domaines de la transplantation et de la réanimation.
- Le syndrome phalloïdien est l'atteinte hépatique la plus fréquente en Europe occidentale. Lorsque les conditions s'y prêtent, on compte plusieurs centaines d'intoxications annuelles

Période d'incubation

Le syndrome phalloïdien est un syndrome à incubation longue, toujours supérieure à 6 heures et pouvant atteindre 48 heures. Cette phase de latence au cours de laquelle l'intoxiqué est asymptomatique dure en moyenne douze heures.

Cette absence de manifestation clinique durant cette phase est un premier élément de diagnostic en soi. Ainsi, devant tout syndrome digestif intense apparu 6 heures après l'ingestion d'un champignon, il faut hospitaliser l'intoxiqué en réanimation.

Mécanismes de toxicité

Trois groupe de toxines sont impliquées dans le syndrome phalloïdien : les amanitines ou amatoxines, les phallotoxines et enfin les virotoxines.

Les amanitines = amatoxines

Elles sont au nombre de neuf et présentent des structures chimiques analogues : α -amanitine, β -amanitine, γ -amanitine, ϵ -amanitine, amanulline, acide amanullique, proamanulline, amanine et amaninamide.

1. Propriétés physicochimiques

Les amanitines sont des octapeptides bicycliques thermostables (plusieurs minutes à 100° C), de poids moléculaire = 900 g/mol et se présentant sous la

forme de cristaux incolores, solubles dans l'eau, le méthanol et les solvants polaires.

2. *Propriétés pharmacocinétiques*

Les amanitines bénéficient d'une rapide et bonne absorption intestinale et ne sont pas liées aux protéines plasmatiques. Les amanitines absorbées sont éliminées à 80 % par le rein et les fèces, et les autres 20 % sont fixés au niveau des tissus à renouvellement cellulaire rapide dont principalement le foie. Ainsi, les taux plasmatiques d'amatoxines ne sont jamais élevés (5 à 15 ng/ml d' α - ou de β -amanitine pendant 24 à 36 heures) tandis que les concentrations urinaires le sont davantage (environ 100 fois supérieures).

Un cycle entéro-hépatique avec 10 à 20 % en sécrétion biliaire couplé à une demi-vie plasmatique longue (environ 24 heures), entretiennent pendant un à trois jours un certains taux sérique d'amanitines favorisant ainsi la nécrose hépatocytaire. De même, l'élimination rénale par filtration glomérulaire est limitée par une réabsorption tubulaire des toxines.

Chez la femme enceinte, les amatoxines n'effectuent pas de passage transplacentaire. En phase d'allaitement, elles passent cependant dans le lait maternel.

3. *Propriétés pharmacodynamiques*

Les amanitines ont une action toxique au sein même des cellules. Elles inhibent la transcription de l'ADN en ARN messager en se fixant sur l'ARN polymérase II extranucléaire. Cela entraîne un blocage de l'ensemble de la synthèse protéique cellulaire puis par conséquence la mort des cellules par carence en protéines essentielles. Les cellules mises en cause sont les hépatocytes, les cellules rénales des tubes contournés proximaux et les cellules des muqueuses gastrique, duodénale et intestinale.

L' α -amanitine est la plus puissante des toxines. Sa dose létale 50 (DL 50) est estimée à 0,1 mg/kg. Pour une très faible concentration d' α -amanitines (15 nmol/L), 80 % de la transcription est bloquée.

Les phallotoxines

Elles sont au nombre de sept et présentent également une analogie structurale : phalloïdine, phalloïne, prophalloïne, phallisine, phallacine, phallacidine, phallisacine.

1. *Propriétés physicochimiques*

Les phallotoxines sont des heptapeptides bicycliques de poids moléculaire avoisinant les 900 g/mol et présentant une très grande stabilité.

2. *Propriétés pharmacodynamiques*

Les phallotoxines étant peu résorbées par le tube digestif, la toxicité s'exprime essentiellement lors d'une administration parentérale des toxines. Elles ont une affinité prononcée pour le foie, se fixe sur les membranes plasmiques des hépatocytes et détruisent le réticulum endoplasmique ainsi que les mitochondries hépatocytaires.

De plus, elles se lient à l'intérieur des cellules du foie avec des protéines « actine-like » et accélèrent leur polymérisation sous forme de filaments qu'elles stabilisent, entraînant ainsi une augmentation de la perméabilité membranaire, un œdème puis la mort cellulaire.

Sur foie isolé, cela entraîne des lésions hépatocytaires rapides (première demi-heure) et l'arrêt de la sécrétion biliaire.

Les virotoxines

Les virotoxines dont l'importance est mal appréciée présente une forte toxicité par voie parentérale, comparable à celles des phallotoxines. Elles ont au nombre de cinq : alaviroïdine, viroïsine, déoxoviroïsine, viroïdine et déoxoviroïdine.

Manifestations cliniques

Après une période d'incubation relativement longue (6 à 48 heures avec une moyenne de 12 heures), le syndrome phalloïdien s'organise en deux phases successives : la phase cholériforme et la phase viscérale (hépato-rénale).

1. La phase cholériforme

Les premiers symptômes consistent en une gêne respiratoire, des vertiges, un malaise indéfinissable et enfin des troubles gastro-intestinaux. Cette phase de gastro-entérite aiguë se manifeste par des vomissements alimentaires douloureux, abondants et fréquents (plusieurs fois par heure) pouvant durer plusieurs jours, puis devenant progressivement moins abondants et uniquement composés de liquides acides et de sels biliaires. Ils s'accompagnent de nausées durant 2 à 4 jours. Une à trois heures après les premiers symptômes, viennent s'ajouter des diarrhées abondantes (plusieurs fois par heure et entre 2 et 4 litres par jour), impérieuses, glaireuses, aéciales et cholériformes qui s'arrêteront entre le cinquième et le sixième jour dans 90 % des cas mais qui pourront durer jusqu'à huit à dix jours dans les formes les plus graves.

Enfin ce tableau clinique sera accompagné de violentes douleurs abdominales de type crampes ou brûlures, qui cesseront quelques heures après la fin des troubles gastro-intestinaux.

L'ensemble de ces pertes digestives va entraîner de nouveaux désordres. Ainsi, dès la sixième heure, l'intoxiqué est sujet à une asthénie musculaire généralisée et constante ainsi qu'à une tachycardie précoce tout aussi constante et allant en s'aggravant.

Entre la douzième et dix-huitième heure, les signes d'une déshydratation extra et intracellulaire font leur apparition : soif intense, sécheresse des muqueuses, hyperthermie, hypotonie des globes oculaires et hypotension artérielle.

Cette première phase du syndrome phalloïdien, appelée également phase cholériforme, s'accompagne d'une perturbation du bilan biologique dès la sixième heure, avec notamment : hypokaliémie, hyperglycémie, hémococoncentration, hyperprotidémie, hyperazotémie, hypercréatinémie modérée, natriurie basse, acidose métabolique dans 10 % des cas et hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles dans 60 % des cas.

A ce stade, et en raison de la déshydratation intense, le décès peut être envisagé, notamment chez l'enfant. La mort, de plus en plus rare chez l'adulte à ce stade, survient ainsi par collapsus cardio-vasculaire avec insuffisance cardiaque et insuffisance rénale aiguë.

2. *La phase viscérale*

A la suite de cette première phase clinique, dominée par des symptômes gastro-intestinaux durant en moyenne trois à quatre jours, s'installe une phase de rémission apparente trompeuse au cours de laquelle le malade reprend parfois ses activités quotidiennes.

Apparaît ensuite la dernière phase de l'intoxication, ou phase viscérale, correspondant à une atteinte hépato-rénale. Cette dernière, commencée en réalité dès les premières 24 heures après l'ingestion, s'organise en trois étapes chronologiquement successives : un syndrome de cytolyse, une insuffisance hépatocellulaire et une rétention biliaire.

Le syndrome de cytolyse hépatique, révélé par analyse biologique, se traduit par une augmentation de toutes les enzymes cytoplasmiques, lysosomiales et mitochondriales des hépatocytes, avec notamment des pics plasmatiques significatifs de concentration en alanine-aminotransférase (ALAT). Cette cytolysé des hépatocytes est maximale entre le troisième et le cinquième jour.

Le dosage de l'ALAT pendant les quatre premiers jours présente un intérêt pronostique puisque s'il est < 2000 UI/L, le risque d'insuffisance hépatocellulaire est alors très faible. On note également à ce stade une augmentation des taux de fer sérique et de vitamine B12.

Le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire, plus tardif et inconstant, conditionne le pronostic vital. Il se caractérise par des troubles de la coagulation consécutifs à un déficit en facteurs prothrombiniques synthétisés au niveau du foie.

Dès le deuxième ou troisième jour après l'ingestion, une augmentation du temps de Quick est à signaler.

Une hypocholestérolémie, une hypoalbuminémie ainsi qu'une élévation du taux sérique des pseudocholinestérases sont également corrélés à cette insuffisance hépatocellulaire mais ils sont plus tardifs et moins sensibles.

Dans les formes les plus graves, l'intoxiqué présentera également une hyperammoniémie avec encéphalopathie, une hypofibrinogénémie, une augmentation des triglycérides dans le foie (= stéatose) et une hypoglycémie souvent difficile à déceler, le patient étant souvent sous sérum glucosé.

La nécrose hépatique peut se compliquer d'une coagulopathie de consommation avec thrombopénie sévère ou d'une incoagulabilité totale.

Enfin, apparaissent les signes de rétention biliaires, inconstants et d'intensité variable.

Après trois jours d'évolution, l'hépatite toxique se manifeste par une asthénie intense généralisée, des douleurs hépatiques, une hépatomégalie, un subictère léger évoluant vers un ictère généralisé dans 11 % des cas. Ces signes cliniques persistent 8 à 21 jours.

Des signes d'encéphalopathie hépatique existent à partir du cinquième jour dans les formes graves uniquement et des hémorragies digestives peuvent se généraliser secondairement dans les formes mortelles.

Une insuffisance rénale est parfois signalée dans l'évolution mais il semblerait qu'elle soit plus consécutive à la grande déshydratation de la phase cholériforme que d'origine toxique.

A ce stade, le pronostic du malade peut s'améliorer avec une régression de la cytolyse et une augmentation des taux de prothrombine, ou évoluer vers la mort.

Dans le cas d'une issue fatale, le décès est précédé de quatre signes d'aggravation :

- ictère avec un taux de bilirubine totale > 30 mg/l
- hémorragie
- oligoanurie par insuffisance rénale chronique
- coma stade IV

Si la guérison survient à la phase hépatique, elle sera complète en 5 à 6 semaines tandis qu'à la phase des complications, l'intoxiqué mettra de deux à six mois pour se rétablir.

Prise en charge

L'ingestion d'*Amanita phalloides*, *verna* et *virosa* est une urgence médicale nécessitant dans les plus brefs délais une hospitalisation en réanimation. Les individus asymptomatiques seront hospitalisés dans un service de médecine et surveillés pendant 48 heures. La prise en charge du syndrome phalloïdien consiste en un réajustement des constantes biologiques, l'élimination des toxines, le soulagement des symptômes et enfin l'administration de traitements spécifiques.

1. *Surveillance biologique*

Dès son entrée en service de réanimation, l'intoxiqué est soumis à :

- une réhydratation massive pour pallier les pertes hydro-électrolytiques de la phase cholériforme.
- une normalisation de la tension artérielle par la perfusion de substituts de plasma type *Plasmagel*®.
- une surveillance de la Pression Veineuse Centrale par pose d'une voie centrale.
- une administration de sérum glucosé contre l'hypoglycémie.
- un apport de bicarbonates variable selon les perturbations de l'équilibre acido-basique.
- une surveillance de la coagulation et une éventuelle compensation des facteurs déficitaires par une perfusion de plasma frais congelé, l'injection de vitamine K et éventuellement l'administration d'un concentré de fibrinogène.
- une surveillance hépatique clinique et biologique avec notamment le suivi des taux d'enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, etc.)
- une correction et une prévention de l'hyperammoniémie.
- un dosage des concentrations en amanitines et phalloïdine.
- une épuration extra rénale en cas d'hépatite sévère ou d'encéphalite hépatique : séances d'hémodialyse prolongée (8 à 24 heures) sur membrane de polyacrylo-nitrile avec bains tamponnés aux bicarbonates.
- une transplantation du foie en cas d'insuffisance hépatique aiguë grave avec pendant plus de 48 heures : encéphalopathie, coma, taux de prothrombine inférieur à 20 %, hyperammoniémie et hyperlactatémie.

2. *Elimination des toxines*

Le traitement évacuateur des toxines consiste en :

- un lavage gastrique au tube de Faucher avec 20 à 40 litres d'eau salée à 9 ‰, quel que soit le délai écoulé après l'ingestion de l'amanite toxique.
- une administration de charbon végétal activé (Carbomix®) à raison de 30 g/6 heures par sonde naso-gastrique ou per os.
- une purgation saline avec du sulfate de soude.
- une aspiration digestive pendant 3 jours (3 heures toutes les 4 heures) avec l'administration de charbon actif entre les séances. Un tel traitement permet d'aspirer les sécrétions gastro-duodénales et biliaires en limitant les effets du cycle entéro-hépatique, mais il nécessite un contrôle des troubles digestifs par des anti-émétiques.
- une diurèse aqueuse forcée (6 à 8 litres de sérum glucosé par jour). Cette technique est dangereuse pour les reins et de ce fait fortement discutée, d'autant que la quantité de toxines éliminées par voie rénale est faible.
- un respect des diarrhées de la phase cholériforme.

3. *Prise en charge des symptômes*

La phase cholériforme se caractérise par des vomissements et des diarrhées importantes permettant une élimination naturelle des toxines. A ce titre, tous les protocoles de prise en charge du syndrome phalloïdien préconisent un respect des diarrhées et contre-indiquent l'utilisation d'anti-diarrhéiques. Cependant les avis sont partagés pour les vomissements : certains prônent leur respect tandis que d'autres préfèrent leur soulagement par l'administration d'anti-émétiques par voie intraveineuse (Primpéran® et Vogalène®).

La prévention des hémorragies digestives est assurée par l'administration d'antihistaminiques H2.

4. *Traitements spécifiques*

Seuls trois traitements sont actuellement reconnus comme ayant une efficacité expérimentale et clinique : la pénicilline G, la silymarine et la N-acétylcystéine.

- **La pénicilline G**

Son action passe par un antagonisme d'action vis-à-vis des toxines phalloïdiennes. Elle entraîne une diminution de la pénétration intracellulaire des amanitines et la limitation de leur cycle entéro-hépatique par compétition au niveau de la sécrétion biliaire. En agissant sur la flore bactérienne intestinale, elle entraînerait également une diminution de la concentration plasmatique en GABA. Ceci permettrait de prévenir la survenue d'encéphalopathies.

Posologie : 40 millions UI/j chez l'adulte
1 million UI/kg/j chez l'enfant (à utiliser avec précaution car risque convulsif)

Certaines céphalosporines de troisième génération comme la ceftazidime seraient plus actives.

- **La silymarine**

L'administration de silymarine injectable (Legalon®) à raison de 25 à 50 mg/kg/j par voie intraveineuse aurait un rôle hépatoprotecteur. Cette molécule extraite du Chardon-Marie inhiberait la pénétration des amatoxines dans les hépatocytes, en interrompant le cycle entéro-hépatique. Elle est immédiatement débutée dès l'entrée du malade à l'hôpital et poursuivie durant cinq jours.

- **La N-acétylcystéine**

L'administration de N-acétylcystéine (Mucomyst®, Fluimucil®) joue un rôle hépatoprotecteur. En effet, cet apport permet de compenser la probable perte en glutathion, secondaire au déséquilibre du

métabolisme protéinique hépatique. Il en découle la potentialisation du rôle protecteur des enzymes glutathion-dépendants lors de la détoxification (diminution de l'accumulation des métabolites hépatotoxiques). Ce traitement est administré jusqu' à normalisation des paramètres hépatiques.

5. *Le traitement empirique du docteur Bastien*

Le docteur Pierre Bastien (1924 – 2006) était un médecin généraliste français qui mit au point en 1974 un protocole de traitement de l'intoxication alimentaire due aux trois amanites mortelles : phalloïde, vireuse et printanière. Le traitement, connu sous la dénomination non officielle de « protocole Bastien », consiste en :

- une injection intraveineuse de 1 g de vitamine C matin et soir pour ses propriétés anti-oxydantes.
- une désinfection intestinale par l'administration per os de nifuroxazide (Ercéfuryl®) : 200 mg, 6 fois par jour en trois prises. Cette posologie peut être éventuellement triplée en cas d'intoxication importante.
- une antibiothérapie par l'administration de Néomycine® à raison de 6 comprimés par jour.
- un apport éventuel d'anti-émétiques.
- une réhydratation avec l'administration d'un verre d'eau contenant 5 g de sel marin, toutes les 1/2 heures puis toutes les deux heures.
- un réensemencement de la flore intestinale à partir du deuxième jour avec des levures.
- une mise à la diète pendant deux jours.

Ce protocole, qui doit être mis en œuvre le plus tôt possible avant la destruction du foie, n'a jamais fait l'objet d'une étude scientifique rigoureuse et contradictoire dans le monde médical. Néanmoins, enthousiasmé par ses résultats obtenus sur des cas avérés d'intoxication phalloïdienne mais dénigré par ses confrères, il ingère par trois fois, en 1971, 1974 et 1983, devant les caméras de télévision, des plats d'amanite phalloïde (jusqu'à 250 grammes de champignons). Il sortira indemne de ces trois empoisonnements volontaires après s'être administré son propre traitement.

Ce protocole est cependant de moins en moins utilisé dans les hôpitaux car il nécessite une administration la plus précoce possible. Or, la phase d'incubation du syndrome phalloïdien étant longue, lorsque l'intoxiqué est hospitalisé les troubles hépatiques sont déjà bien avancés, et il est souvent trop tard pour avoir recours à cette thérapie empirique. **Voir notre article : « Notre avis sur le Protocole Bastien »**

