



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Syndrome phalloïdien : mise au point

Amatoxin-containing mushroom poisoning: An update

W. Caré^{a,*}, C. Bruneau^d, S. Rapior^e, J. Langrand^{a,c}, G. Le Roux^{d,f}, D. Vodovar^{a,c,g}

^a Centre antipoison de Paris, fédération de toxicologie (FeTox), hôpital Fernand-Widal, AP-HP, 200, rue du Faubourg-Saint-Denis, 75010 Paris, France

^b Service de médecine interne, hôpital d'instruction des armées Bégin, 69, avenue de Paris, 91460 Saint-Mandé, France

^c Université Paris-Cité, Inserm UMR-S 1144, optimisation thérapeutique en neuropsychopharmacologie, 4, avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France

^d Centre antipoison d'Angers, centre hospitalier universitaire d'Angers, 4, rue Larrey, 49000 Angers, France

^e CEFE, CNRS, université de Montpellier, EPHE, IRD, laboratoire de botanique, phytochimie et mycologie, UFR des sciences pharmaceutiques et biologiques, 15, avenue Charles-Flahault, CS 14491, 34093 Montpellier cedex 5, France

^f Institut de recherche en santé, environnement et travail (IRSET), Inserm UMR 1085, équipe 10 ESTER, université d'Angers, 49000 Angers, France

^g UFR de médecine, université de Paris, 75006 Paris, France



INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 8 novembre 2023

Mots clés :

Intoxication par les champignons

Amatoxine

N-acétylcystéine

Silibinine

Centre antipoison

RÉSUMÉ

Le syndrome phalloïdien est le toxidrome mycotoxique survenant après l'ingestion de certaines espèces de macromycètes, des genres *Amanita*, *Lepiota* et *Galerina*. *Amanita phalloides* est l'espèce la plus souvent en cause, responsable de plus de 90 % des décès dus à la consommation de champignons. L' α -amanitin est responsable de la plupart des effets observés. La présentation clinique est caractérisée par un tableau digestif sévère et de survenue tardive (plus de six heures après l'ingestion). Le foie étant le principal organe cible, l'évolution est marquée par une hépatite aiguë souvent sévère pouvant évoluer vers l'insuffisance hépatique terminale justifiant le recours à la transplantation hépatique orthotopique. Une insuffisance rénale aiguë est souvent observée. Le diagnostic de syndrome phalloïdien repose avant tout sur les données cliniques ; il peut être confirmé biologiquement par la mise en évidence des amatoxines, notamment sur prélèvement urinaire. En l'absence d'antidote, la prise en charge hospitalière précoce est indispensable. Elle repose sur la compensation précoce des pertes hydroélectrolytiques, la décontamination digestive, des traitements épurateurs, et des traitements médicamenteux. La thérapie combinée associant silibinine et N-acétylcystéine est recommandée afin de limiter le transport intra-hépatocytaire des amatoxines et à visée hépatoprotectrice. Le pronostic de cette intoxication grave a grandement profité de l'amélioration des techniques de réanimation. La létalité en France est actuellement inférieure à 10 %. Lors d'un cas suspecté ou avéré, le recours à un centre antipoison est recommandé, afin de pouvoir asseoir le diagnostic et guider la prise en charge médicale des patients de façon précoce et adaptée.

© 2023 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS.

Tous droits réservés.

ABSTRACT

Keywords:

Mushroom poisoning

Amatoxin

N-acetylcysteine

Silybin

Poison control centers

Amatoxin-containing mushroom poisoning occurs after consumption of certain mushroom species, of the genera *Amanita*, *Lepiota* and *Galerina*. *Amanita phalloides* is the most implicated species, responsible for over more than 90% of mushroom-related deaths. The α -amanitin is responsible for most of the observed effects. Symptoms are characterized by severe delayed gastrointestinal disorders (more than six hours after ingestion). The liver being the main target organ, outcome is marked by an often severe hepatitis which can evolve towards terminal liver failure, justifying orthotopic liver transplantation. Acute renal failure is common. Diagnosis of amatoxin-containing mushroom poisoning is based primarily on clinical data; it can be biologically confirmed using detection of amatoxins, especially from urine samples.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : weniko.care@aphp.fr (W. Caré).

In the absence of an antidote, early hospital management is essential. It is based on supportive care (early compensation of hydroelectrolytic losses), gastrointestinal digestive decontamination, elimination enhancement, amatoxin uptake inhibitors and antioxidant therapy. Combined therapy associating silibinin and N-acetylcysteine is recommended. Prognosis of this severe poisoning has greatly benefited from improved resuscitation techniques. Mortality is currently less than 10%. In the event of a suspected or confirmed case, referral to a Poison Control Center is warranted in order to establish the diagnosis and guide the medical management of patients in an early and appropriate way.

© 2023 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Les champignons sont des organismes eucaryotes unicellulaires ou pluricellulaires appartenant au règne des *Fungi*. Le taxon « champignon » est divisé en eumycètes, oomycètes, chytridiomycètes et mycétozoaires. Tous les véritables champignons appartiennent au groupe des eumycètes ; ils se répartissent au sein des ascomycètes (exemples : gyromitres, morilles, truffes) ou des basidiomycètes (exemples : amanites, bolets, chanterelles). Ce qu'on appelle couramment « champignon », ou macromycètes, est une « fructification » éphémère, le sporophore, issue d'une structure végétative pérenne habituellement filamenteuse, le mycélium [1].

Les champignons sauvages sont essentiellement recherchés à des fins culinaires (goût, texture), nutritionnelles (teneur en protéines et en acides aminés essentiels, absence de cholestérol, apport calorique faible) ou médicinales [2]. La cueillette et la consommation de champignons sauvages est une activité traditionnelle dans de nombreux pays européens et de popularité croissante dans le monde [3]. Or, certaines espèces de macromycètes sont responsables d'intoxications nécessitant souvent une prise en charge médicale [4]. Les symptômes digestifs sont les plus fréquents [5]. Les intoxications, parfois graves et potentiellement mortelles, résultent le plus souvent de la consommation involontaire par confusion entre une espèce comestible, et une espèce toxique parfois morphologiquement proche. Chaque année, des milliers d'intoxications par des champignons sont rapportées dans le monde [6]. En France, plus de 1 000 cas d'intoxications par des champignons sont enregistrés chaque année par le réseau des centres antipoison, dont environ 30 cas de gravité forte et trois cas conduisant au décès, avec une saisonnalité marquée au mois d'octobre [7,8].

Le syndrome phalloïdien est responsable de plus de 90 % des décès dus à la consommation de champignon dans le monde [9]. Il est expliqué par des toxines cyclopeptidiques, présentes dans trois genres de champignons (*Amanita*, *Lepiota*, *Galerina*) (Tableau 1) [10]. Le genre *Lepiota* compte le plus grand nombre d'espèces productrices de toxines cyclopeptidiques [11], mais les espèces du genre *Amanita* sont responsables de la plupart des décès par syndrome phalloïdien. Parmi les espèces du genre *Amanita*, l'amanite phalloïde (*A. phalloides*) ; caractéristiques présentées dans le Tableau 2) (Fig. 1), est à elle seule responsable de la majorité des décès dans le monde [8,12].

Les objectifs de cette mise au point sont de connaître les champignons responsables du syndrome phalloïdien, comprendre les mécanismes de toxicité, et savoir diagnostiquer et prendre en charge cette intoxication.

2. Toxines cyclopeptidiques et mécanismes de toxicité

Une vingtaine de toxines cyclopeptidiques, classées en trois groupes, ont été identifiées chez les amanites : amatoxines (octa-

peptides bicycliques), phallotoxines (heptapeptides bicycliques) et virotoxines (heptapeptides monocycliques) [16].

2.1. Amatoxines

On connaît neuf amatoxines (octapeptides bicycliques) : amanitines (α , β , γ et ϵ), amanulline, acide amanullinique, amaninamide, amanine et proamanulline. Les amatoxines sont solubles dans l'eau, thermostables, et résistantes à la dessiccation et aux dégradations acides ou enzymatiques. Ces propriétés physico-chimiques expliquent leur toxicité. L' α -amanitine est la toxine prédominante et responsable de la plupart des effets observés [12,17–20].

2.1.1. Pharmacocinétique de l' α -amanitine

L' α -amanitine est facilement absorbée au niveau intestinal. Elle est très peu liée aux protéines plasmatiques (de l'ordre de 0,3 %). Son volume de distribution est faible (0,3 L/kg) ; elle est facilement distribuée aux organes cibles (notamment le foie et les reins). Les concentrations plasmatiques mesurées sont donc faibles. Au niveau des hépatocytes, l' α -amanitine emprunte le système de transport actif OATP1B3 au niveau de la membrane sinusoidale et le co-transporteur de Na/taurocholate (*sodium-taurocholate co-transporting polypeptide* [NTCP]). L' α -amanitine n'est pas métabolisée. Elle est excrétée majoritairement dans les urines (environ 90 %), majoritairement au cours des 72 premières heures, et dans la bile (moins de 10 %), induisant un cycle entéro-hépatique qui allonge la clairance (persistance de l'excrétion biliaire jusqu'à 5 jours après la consommation de champignons). La fraction non absorbée est excrétée dans les selles. Chez le chien après administration intraveineuse, la demi-vie a été estimée à moins de 50 minutes [18,21–24].

2.1.2. Pharmacodynamie de l' α -amanitine

Les amatoxines sont des inhibiteurs sélectifs des ARN polymérase. L' α -amanitine inhibe l'ARN polymérase II (par liaison non covalente) et donc la transcription de l'ADN et la production d'ARN messager, induisant l'arrêt de la synthèse protéique et la nécrose cellulaire. L' α -amanitine induirait également l'apoptose par les voies dépendantes de la protéine p53 et de la caspase 3, par l'augmentation du *tumor necrosis factor* (TNF), et par l'induction d'un stress oxydatif (augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène) participant à la mort cellulaire par peroxydation [9,12,23,25,26]. Ces effets concernent l'ensemble des cellules de l'organisme. Les tissus à renouvellement cellulaire rapide (notamment au niveau digestif, hépatique et rénal) sont majoritairement affectés. En raison de l'importance de l'effet de premier passage hépatique, le foie est le principal organe cible [9,18,25]. La toxicité sévère, avec nécrose centro-lobulaire et péri-portale massive [12,25], se manifeste par une augmentation rapide des biomarqueurs de lésions hépatiques, principalement les transaminases sériques, et une coagulopathie par défaut de synthèse hépatique des facteurs de la coagulation [12]. Au niveau rénal, l' α -amanitine, filtrée par le glomérule et réabsorbée par les tubules rénaux,

Tableau 1
Principales espèces de champignons responsables de syndrome phalloïdien [10,12–15].

Genres	Espèces	Caractéristiques
<i>Amanita</i>	<i>A. phalloides</i> <i>A. verna</i> <i>A. virosa</i>	Morphologie : chapeau sans trace de voile général, pied avec un anneau dans le tiers supérieur et une volve à la base, spores blanches Pas de goût ni d'odeur désagréables Habitat : sous feuillus, parfois sous conifères selon l'espèce Maturité : fin de printemps, milieu de l'été à l'automne dans les régions tempérées, selon les espèces
<i>Galerina</i>	<i>G. autumnalis</i> <i>G. marginata</i>	Morphologie : espèces de très petites tailles, de couleur brune, présence d'un petit anneau, spores brun jaune en masse Habitat : bois en décomposition ou avec de la mousse, lieux humides
<i>Lepiota</i>	<i>L. brunneoincarnata</i> <i>L. brunneolilacina</i> <i>L. helveola</i> <i>L. josserandii</i> <i>L. pseudoheveola</i>	Morphologie : espèces de petites tailles (< 10 cm), chapeau avec des écailles plus ou moins concentriques (de couleur saumon à brune), pied avec un petit anneau dans le tiers supérieur, absence de volve, spores blanches Habitat : dans l'herbe des pelouses ou à terre sous feuillus

Tableau 2
Principales caractéristiques d'*Amanita phalloides* [15].

Morphologie	Chapeau	Diamètre : 3–15 cm Couleur : variable (blanche, vert olive, vert-jaune) Fibrilles radiales de couleur brune
	Lames	Libres Couleur : blanche
	Pied	Hauteur : 6–20 cm; largeur : 1–3 cm Couleur : blanche avec souvent des zébrures gris verdâtre Anneau blanc, juponnant à maturité Volve membraneuse en sac, blanche
	Chair	Couleur blanche
Caractéristiques olfactives et gustatives	Spores	Hyalines, lisses, amyloïdes, largement ovoïdes à subglobuleuses
	Saveur douce	
	Odeur : faible (formes juvéniles) à agréable de type rose fanée (formes adultes)	
Habitat	Sous feuillus, plus rarement sous conifères	
	Sol argilo-calcaire	
	Altitude : < 1000 mètres	

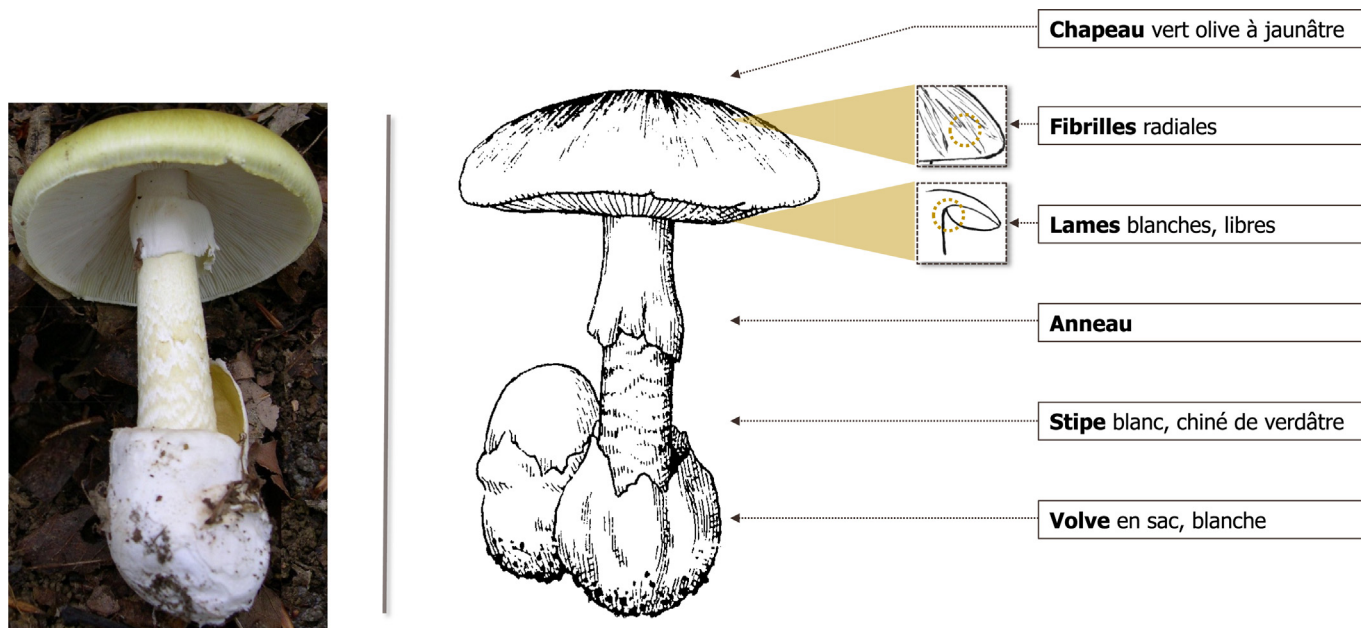


Fig. 1. Spécimen d'*Amanita phalloides* : photographie et schéma présentant les principales caractéristiques morphologiques.

entraîne une nécrose tubulaire aiguë [9,27]. Outre cette toxicité directe, on peut observer un syndrome hépatorénal [8].

2.1.3. Dose toxique des amatoxines et variabilité de la réponse

La dose de toxines supposées ingérées varie selon : l'espèce du champignon, les caractéristiques du sol et la saison, le niveau de maturité du champignon (la concentration en amatoxines diminue

au cours des stades de développement) et la partie consommée (la concentration en amatoxines est plus élevée dans le chapeau, les lames et l'anneau) [18,20,28]. Un spécimen d'*A. phalloides* de taille moyenne contient 10 à 12 mg d'amatoxines. Or, la dose létale médiane (DL₅₀) des amatoxines chez l'homme est très faible : 0,1 mg/kg [29]. Ainsi, l'ingestion d'un seul spécimen peut conduire au décès. Les populations les plus sensibles sont celles aux âges

extrêmes, présentant un faible poids corporel et/ou des comorbidités (notamment les co-expositions aux médicaments à marge thérapeutique étroite en raison du risque de déshydratation aiguë) [13].

2.2. Phallotoxines

Les phallotoxines n'ont été détectées que dans les espèces du genre *Amanita*. Elles comprennent sept heptapeptides bicycliques : phalloïdine, phalloïne, prophalloïne, phallisine, phallacine, phallacidine et phallissacine [29]. Thermostables et résistantes à la dégradation enzymatique, elles perturbent le fonctionnement du cytosquelette (inhibition de la dépolymérisation des microfilaments par liaison à la F-actine). Leur toxicité est limitée car elles ne sont pas absorbées par voie digestive, mais elles pourraient participer aux signes digestifs précoces [9,18].

2.3. Virotoxines

Les virotoxines, peptides monocycliques, comprennent : viroïdine, désoxoviroïdine, alaviroïdine, aladésoxoviroïdine, viroisine et désoxoviroïdine [30]. Leur structure, et leurs caractéristiques toxicocinétiques et dynamiques, sont similaires à celles des phallotoxines. Elles n'ont pas d'effets toxiques significatifs après exposition par voie orale [18].

2.4. Autres toxines

La phallolysine (phalline) est une protéine qui provoque un stress oxydatif pouvant contribuer à la nécrose hépatique. Elle est toutefois thermolabile et détruite par les enzymes protéolytiques des sécrétions digestives [31–33].

3. Présentation clinique et biologique du syndrome phalloïdien

Selon la quantité ingérée, la symptomatologie est de gravité variable, allant des troubles digestifs au décès. Les signes cliniques, principalement expliqués par la toxicité de l' α -amanitine, ne surviennent qu'après la constitution d'un certain degré de lésions cellulaires, c'est-à-dire plusieurs heures après l'ingestion. Ainsi, le syndrome phalloïdien est un syndrome mycotoxique tardif (latence > 6 heures après l'ingestion) [18,34]. Le syndrome phalloïdien évolue classiquement en 4 phases : une phase de latence longue suivie de 3 phases symptomatiques [9,10,18,26,32].

3.1. Phase 1 : phase de latence

La première phase est asymptomatique et dure habituellement 6 à 24 heures. Toutefois, cette phase peut être plus courte, voire inexistante, en cas d'ingestion de plusieurs espèces dont au moins l'une peut être responsable d'un syndrome mycotoxique précoce (syndrome résinoïdien par exemple).

3.2. Phase 2 : signes digestifs de début brutal (début 6 à 24 heures après l'ingestion)

La deuxième phase est caractérisée par un tableau digestif intense, de début brutal, associant douleurs abdominales, nausée, vomissements incoercibles, et diarrhée avec selles abondantes volontiers cholériformes. La sévérité des troubles digestifs peut être compliquée de troubles hydroélectrolytiques avec acidose métabolique, d'une hypotension artérielle, d'une tachycardie, d'une oligurie et d'une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle. Cette phase dure habituellement 12 à 36 heures.

3.3. Phase 3 : rémission clinique (début 36 à 48 heures après l'ingestion)

La troisième phase est marquée par une amélioration spontanée et transitoire de l'état clinique du patient, alors que les lésions cellulaires progressent. Les signes digestifs s'amendent généralement spontanément, alors qu'on peut donc déjà observer une augmentation des taux plasmatiques des aminotransférases et de LDH, et une perturbation du bilan de la coagulation. En cas d'intoxication massive, cette phase peut manquer.

3.4. Phase 4 : hépatite aiguë et défaillance multi-viscérale (début 36 à 48 heures après l'ingestion)

La quatrième phase est marquée par une hépatite fulminante, associant hépatomégalie et insuffisance hépato-cellulaire, et une insuffisance rénale. Selon la gravité, on peut observer une hypoglycémie, une encéphalopathie hépatique pouvant aller jusqu'au coma, des signes hémorragiques et une défaillance multi-viscérale. Généralement, les symptômes les plus graves sont observés dans les 60 heures suivant l'ingestion, avec un maximum entre le 3^e et 5^e jours. La gravité des atteintes peut conduire au décès, généralement dans les 1 à 2 semaines suivant l'ingestion, et en particulier en l'absence de prise en charge médicale.

4. Diagnostic positif

Le diagnostic de syndrome phalloïdien repose avant tout sur l'anamnèse afin de pouvoir établir un lien toxicologique entre la présentation clinique et la consommation supposée ou avérée d'un champignon contenant des amatoxines, en prenant en compte les signes cliniques, les éventuels résultats d'examen biologiques, et le délai par rapport à l'heure d'ingestion du ou des spécimen(s) suspectés [9,35].

4.1. Identification du spécimen suspecté

L'identification d'un spécimen nécessite de connaître le lieu (zone géographique et biotope environnant) et la date de la cueillette. L'automne est la période préférentielle de développement des champignons responsables de syndrome phalloïdien (mais le champignon peut être congelé ou mis en conserve, et consommé lors d'une autre saison) [8]. L'identification ne peut être formelle qu'après analyse de tous les éléments morphologiques (forme générale, caractéristique du chapeau, du pied, de l'hyménium, de la chair et des spores). Il faut donc disposer du spécimen physique, frais, et soigneusement conservé. En pratique clinique, cette situation est rare. Une identification à partir de photographies est possible mais requiert un haut niveau d'expertise [36]. Il convient de disposer de photographies de bonne qualité de la cueillette (idéalement clichés *in situ* et clichés sous différentes incidences avec vues du dessus et du dessous du chapeau et au moins un élément d'échelle). Les applications de reconnaissance des images ne permettent pas une identification fiable [36]. En France, les centres antipoison disposent depuis 2014 d'un réseau national d'experts mycologues permettant l'identification de spécimens au moyen de photographies, dont l'utilité en pratique clinique a été montrée [37,38].

4.2. Identification du toxidrome phalloïdien

Cette étape, qui peut paraître évidente, est jonchée d'écueils. En raison de la variabilité de la réponse aux mycotoxines, la présentation clinique peut différer en termes d'intensité et de moment de survenue des symptômes. D'autre part, la notion de délai de survenue des symptômes peut être prise en défaut. En cas de

consommation simultanée d'espèces différentes, la survenue d'un toxidrome mycotoxique précoce rend difficile l'individualisation d'un syndrome mycotoxique tardif associé. En cas de consommation répétée de spécimens contenant des amatoxines, le risque est d'identifier un syndrome mycotoxique précoce en prenant en compte le dernier repas alors que c'est une consommation antérieure qui explique le tableau clinique. Enfin, la troisième phase du toxidrome phalloïdien, caractérisée par une amélioration clinique franche, peut faussement rassurer le patient et/ou le praticien et être responsable d'un défaut de prise en charge médicale [12]. Ainsi, identifier un syndrome mycotoxique requiert un certain niveau de pratique et d'expertise, et le recours à un toxicologue auprès d'un centre antipoison est recommandé.

4.3. Dosages biologiques des amanitines

Le diagnostic clinique peut être confirmé par la mise en évidence des amatoxines dans différentes matrices (sang, sérum, urines, liquide d'aspiration gastrique, bile, selles) [39,40]. L'urine est la matrice de choix pour la recherche d'amanitines [39]. La méthode ELISA est la plus facilement réalisable en pratique clinique [41], avec une sensibilité et une spécificité satisfaisantes (la sensibilité diminue considérablement après la 36^e heure suivant l'ingestion [39]) [42]. Le développement de méthodes de dosages des amanitines par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) ou associée à la spectrométrie haute résolution (LC-HRMS) a permis d'augmenter la sensibilité et la spécificité des dosages comparativement à la technique ELISA. Il est désormais possible de mettre en évidence des amanitines dans le sang jusqu'à 36–48 heures et dans les urines jusqu'à 96 heures après l'ingestion [39].

Ces techniques nécessitent un investissement matériel conséquent et du personnel hautement qualifié pour interpréter les résultats [20,42]. Elles ne sont pas toujours disponibles en routine et nécessitent souvent l'envoi de prélèvements vers des laboratoires de référence [41]. La réalisation de tels dosages ne doit en aucun cas retarder la prise en charge médicale des patients. Les prélèvements à visée conservatoire, réalisés sur différentes matrices (notamment le sang et l'urine) dès l'admission, répétés selon le protocole du service, permettent une identification *a posteriori* et, dans le cadre de la recherche, de mieux documenter les cas graves et les éventuels syndromes émergents [43].

5. Diagnostics différentiels

Certaines toxi-infections alimentaires d'autres causes (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, toxine botulique, *Escherichia coli* producteur de shigatoxine) peuvent être responsables d'un tableau clinique initialement évocateur de syndrome phalloïdien, associant l'apparition tardive de nausée, de vomissements, de douleurs abdominales et de diarrhée.

Si le tableau clinique présenté est expliqué par l'ingestion de champignons, il peut s'agir d'un autre toxidrome mycotoxique, tel que la consommation de champignons comestibles en mauvais état ou mal conservés (stockage prolongé en sac plastique fermé responsable d'une pullulation microbienne), mal préparés (défaut de cuisson d'espèces contenant des toxines thermolabiles—exemple des morilles), consommés avec de l'éthanol (exemple de l'effet antabuse de certains coprins), ou consommés en grande quantité (intolérance digestive au tréhalose [44]) [7].

6. Évolution et pronostic

Le syndrome phalloïdien est considéré comme de mauvais pronostic en raison du risque d'atteinte hépatique grave [18].

L'intoxication est d'autant plus grave que les symptômes digestifs apparaissent précocement : un délai < 8 heures après l'ingestion est de mauvais pronostic [45]. Les valeurs des transaminases, de bilirubine et du taux de prothrombine sont des prédicteurs possibles d'une issue potentiellement fatale [26]. Historiquement, la mortalité était très élevée, allant jusqu'à 30 % dans les deux semaines suivant l'ingestion [25,45]. En raison de l'amélioration dans le diagnostic, la prise en charge des patients (progrès de la réanimation et avènement de la transplantation hépatique), la mortalité est en nette diminution, en particulier en Europe et en Amérique du Nord. Les données les plus récentes rapportent une mortalité inférieure à 10 % [14]. D'ailleurs, dans une étude rétrospective réalisée en France auprès de 240 patients ayant présenté un syndrome phalloïdien, la mortalité a été estimée à 4,4 % [8].

7. Prise en charge

En raison de la gravité et de la létalité potentielle du syndrome phalloïdien, tout patient présentant une intoxication avérée ou supposée aux amanitines doit être pris en charge en milieu hospitalier dans les meilleurs délais [9].

7.1. Traitements symptomatiques

7.1.1. Respect de la diarrhée

Les amatoxines étant partiellement éliminées dans les selles, la diarrhée doit toujours être respectée. Les vomissements survenant après la phase d'absorption peuvent être partiellement contrôlés par antiémétiques.

7.1.2. Compensation des pertes hydroélectrolytiques

La nécessité de la compensation précoce des pertes hydroélectrolytiques impose l'hospitalisation de tout patient suspect d'intoxication phalloïdienne. Il convient d'assurer une hydratation suffisante par voie intraveineuse afin d'éviter la déshydratation et la survenue d'un état de choc hypovolémique [46].

7.2. Décontamination digestive

7.2.1. Lavage gastrique

En cas de prise en charge très précoce (< 1 heure après l'ingestion), le lavage gastrique peut être discuté, à condition qu'il soit réalisé par une équipe rôdée et en l'absence de contre-indication (notamment trouble de la conscience et défaut de protection des voies aériennes) [9,18,43].

7.2.2. Charbon activé

En fixant les amatoxines alors éliminées dans les fèces, le charbon activé permet de limiter l'absorption digestive, tant à la phase initiale que lors du cycle entéro-hépatique [9,24]. Le traitement doit être administré le plus rapidement possible, le bénéfice le plus important étant observé en cas d'administration dans l'heure suivant l'ingestion du champignon (ce qui est rarement possible en pratique clinique) [18]. La dose est de 1 g/kg initialement, puis 25 g toutes les 4 à 6 heures, jusqu'à 4 jours après l'ingestion, en l'absence de contre-indication (vomissements, voies respiratoires ne pouvant pas être protégées). L'efficacité n'est pas démontrée mais son utilisation est associée à une baisse de la mortalité [10].

7.3. Traitements épurateurs

7.3.1. Maintien de la diurèse

L'excrétion rénale étant la principale voie d'élimination des amatoxines, il convient d'assurer le maintien de la diurèse par hyperhydratation intraveineuse avec pour un objectif un débit uri-

naire de 100–200 ml/h (soit 3–4 l/24 heures) pendant 4–5 jours [18,47].

7.3.2. Système de séparation et d'adsorption du plasma fractionné (FPSA), système de recirculation des adsorbants moléculaires (molecular adsorbent recirculating system [MARS]) et échanges plasmatiques

Le système de filtration plasmatique Prometheus® couple l'adsorption (épuration des substances liées aux protéines) à l'hémodialyse (épuration des substances dissoutes) [48]. Le MARS est une dialyse à l'albumine permettant l'élimination de toxines qui y sont liées. Ce système ne permet donc pas l'élimination des amanitines. Quelques séries ont toutefois rapporté l'intérêt de ce système dans la prise en charge de l'insuffisance hépatique aiguë induite par une intoxication par champignons contenant des amatoxines [49,50]. Les échanges plasmatiques, seuls ou associés au MARS, peuvent également être envisagés [50]. Ces techniques ont été utilisées avec efficacité dans quelques séries de cas mais n'ont pas fait l'objet d'essais contrôlés randomisés [12]. Bien que ces résultats n'aient pas été suffisamment corroborés [18], le recours à ces systèmes peut être envisagé dans l'attente d'une transplantation hépatique [46].

7.3.3. Drainage biliaire

Afin d'interrompre le cycle entéro-hépatique des amatoxines, outre l'administration de doses répétées de charbon activé, certains auteurs proposent de drainer les sécrétions duodénales [9], idéalement dans les 24 heures suivant l'ingestion [24], par drainage nasobiliaire (procédure endoscopique) ou par cholécystostomie percutanée avec drainage biliaire continu [51]. Le caractère invasif de ces procédures est à prendre en compte.

7.3.4. Épuration extra-rénale

L'hémodialyse ou l'hémo-perfusion n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Elles ne permettent pas d'épurer significativement les amatoxines et leur utilisation n'est pas associée à une amélioration de la survie [47]. Ce manque d'efficacité peut être expliqué par les faibles concentrations plasmatiques d'amatoxines en raison d'une distribution rapide aux tissus [9]. Toutefois, ces techniques peuvent être nécessaires en cas d'insuffisance rénale sévère [47].

7.4. Traitements médicamenteux

Il n'existe pas de traitement spécifique pour le syndrome phalloïdien [12]. De nombreux médicaments ont été utilisés (antibiotiques, antihistaminiques, corticoïdes, insuline, hormone de croissance humaine, vitamines, acide lipoïque) [8]. Les trois médicaments les plus couramment utilisés sont la benzylpénicilline, la silibinine et la N-acétylcystéine, seuls ou en association [26].

7.4.1. Pénicilline G

La benzylpénicilline permet théoriquement de diminuer le transport intra-hépatocytaire des amatoxines, et la toxicité cellulaire (faibles propriétés antioxydantes *in vitro* et diminution de l'expression des marqueurs d'apoptose) [9]. L'efficacité n'a pas été prouvée et son utilisation n'est pas associée à une baisse significative de la mortalité [12]. Les fortes doses nécessaires dans cette indication (300 000 à 1 000 000 UI/kg/j) exposent à une toxicité neurologique (convulsions, coma), néphrologique (néphrite interstitielle aiguë et/ou des tubulopathies), hématologique (agranulocytose) et à des troubles électrolytiques (hyperkaliémie ou hypernatrémie selon les excipients) [26]. Son utilisation n'est donc plus recommandée [8].

7.4.2. Silibinine

La silibinine est le constituant majoritaire de la silymarine, un mélange de flavonolignanes extrait du fruit du Chardon-Marie (*Silybum marianum*) [52]. La silibinine inhibe le transport membranaire des amatoxines au niveau des hépatocytes (OATP1B3 et Ntcp). La silibinine possède également des propriétés hépatoprotectrices : inhibition de la peroxydation lipidique, activité antioxydante, piégeage des radicaux libres permettant le maintien du niveau de glutathion hépatique. Enfin la silibinine stimule l'activité de l'ARN polymérase I ; la perte d'activité de l'ARN polymérase II est en partie compensée par l'augmentation de la synthèse des protéines ribosomiques [12,26]. L'utilisation de la silibinine est associée à une baisse significative de la mortalité [25]. En France, la silibinine injectable (Legalon-Sil 350 mg, poudre pour solution pour perfusion, Laboratoire Rottapharm) figure au référentiel des spécialités en accès dérogatoire, disponible dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel. La silibinine doit être administrée par voie injectable le plus tôt possible après l'ingestion, l'efficacité semblant plus importante en cas d'administration dans les 24 heures suivant l'ingestion [9,53]. Après une dose de charge en intraveineux (5 mg/kg), le traitement est poursuivi à la dose 20 mg/kg/j en 3 à 4 perfusions de 2 heures dans du sérum glucosé isotonique à 5 % (soit une ampoule de 350 mg 4 fois par jour pour un adulte pesant 70 kg). Le traitement est poursuivi jusqu'à la normalisation du taux de prothrombine et amendement de la cytolysé hépatique. Le traitement par silibinine est généralement bien toléré. Les bouffées vasomotrices sont l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté. Des réactions allergiques (éruptions cutanées jusqu'à l'anaphylaxie) ont été rarement rapportées (allergie au Chardon-Marie ou à une autre espèce de la famille des Astéracées – kiwi et artichaut par exemple) [52].

7.4.3. N-acétylcystéine (NAC)

La NAC agit comme un précurseur pour reconstituer les stocks de glutathion, tout en piégeant les radicaux libres générés par le stress oxydatif [10]. En outre, la NAC peut augmenter le flux sanguin hépatique par vasodilatation *in vivo* et diminuer l'inflammation via l'inhibition indirecte de NF-κB [26]. Son effet hépatoprotecteur a été prouvé dans l'intoxication au paracétamol mais pas dans les intoxications par amanitines [12]. Bien que l'effet de la NAC soit encore controversé dans les modèles animaux, on observe une diminution de la mortalité chez les patients traités par NAC [25]. La NAC est utilisée selon les mêmes modalités que celles d'une intoxication au paracétamol, jusqu'à diminution du taux plasmatique d'aminotransférases et la reprise des fonctions de synthèse hépatique. En cas de dialyse, il convient de doubler la dose d'entretien [54]. Il s'agit d'un traitement facilement disponible et bien toléré, à l'exception de rares réactions anaphylactoïdes [55].

7.5. Intérêt de la thérapie combinée silibinine + NAC

Il n'existe à ce jour ni essai clinique randomisé, ni accord d'expert, ni consensus, dans la prise en charge thérapeutique des patients intoxiqués à la suite de l'ingestion de champignons à toxines cyclopeptidiques [46]. La réalisation à l'avenir d'études randomisées et contrôlées est peu probable. Les cas restent rares et leur gravité pose des problèmes éthiques à la réalisation de telles études [26].

La prévention de l'absorption des amatoxines au niveau cellulaire est une stratégie majeure pour réduire la toxicité après ingestion, ce que permet la silibinine [22]. Dans une récente revue systématique de la littérature portant sur les cas rapportés au cours des 40 dernières années, les auteurs ont montré qu'en cas de syndrome phalloïdien avec espèce du genre *Amanita*, une monothérapie par silibinine ou benzylpénicilline et la thérapie combinée associant silibinine et NAC semblaient être associées à des taux de

survie plus élevés que les soins de soutien seuls [26]. Toutefois, les auteurs n'ont pas tenu compte de la disponibilité du traitement, de l'expérience et des traitements de support instaurés [56]. La silibinine et la NAC, traitements pour lesquels le bénéfice en termes de survie est le plus important, sont les traitements de choix en cas d'intoxication par les champignons à toxines cyclopeptidiques [8].

7.6. Transplantation hépatique orthotopique

L'insuffisance hépatocellulaire demeure la principale cause de décès en cas de syndrome phalloïdien [46]. La transplantation hépatique orthotopique est le seul traitement définitif de l'insuffisance hépatique fulminante [9]. Les patients présentant des signes d'insuffisance hépatique aiguë justifient d'un transfert rapide vers un centre de transplantation hépatique et en capacité de recourir à des techniques de transition (telles que MARS et FPSA). Plusieurs critères permettant de guider l'indication de transplantation hépatique ont été proposés, bien qu'ils ne soient pas universellement acceptés [18] : critères de Clichy [57], *non paracetamol King's College Criteria* [58], et critères de Ganzer [59]. La transplantation hépatique peut avoir lieu sans risque de toxicité pour le foie transplanté si elle est réalisée ≥ 4 jours après l'ingestion [10].

8. Stratégies de prévention

Les champignons contenant des amatoxines étant interdits à la vente, la prévention repose avant tout sur la sensibilisation des amateurs de cueillette de champignons sauvages [13].

8.1. Toxicovigilance

En France, la surveillance saisonnière des cas d'intoxications par les champignons a été mise en place en 2010, à la suite de la survenue de six cas groupés de syndrome phalloïdien en Pays de Loire. Depuis 2016, cette mission est assurée par l'agence nationale de sécurité sanitaire (Anses). Il s'agit d'un suivi hebdomadaire prospectif, de juillet à décembre, du nombre de cas d'intoxication par des champignons enregistrés par les centres antipoison. L'objectif est de détecter en temps réel une augmentation du nombre de cas afin d'alerter les autorités sanitaires et diffuser au public des recommandations de cueillette et de consommation des champignons [7].

8.2. Sensibilisation des amateurs de champignons sauvages

La stratégie de prévention la plus efficace est l'identification correcte des champignons afin de pas ingérer de champignons toxiques [12]. Les relais locaux (telles que les associations de mycologues et les pharmaciens d'officine) restent indispensables pour aider à identifier la cueillette et limiter le nombre d'intoxications [7]. Il est recommandé de ne cueillir que les champignons parfaitement connus, adultes et en bon état, de vérifier méthodiquement tous les caractères des champignons, de les photographier, de les conserver de sorte à éviter le pourrissement et de les consommer en quantité raisonnable et cuits [13].

8.3. Diagnostic précoce

Malgré les campagnes de sensibilisation, les confusions avec certaines espèces comestibles sont toujours observées [10]. En cas d'ingestion, le diagnostic précoce permet d'améliorer la prise en charge médicale des patients intoxiqués et donc de limiter la gravité du syndrome phalloïdien [60]. En cas de symptômes, il est recommandé de noter l'heure du repas et des premiers symptômes, et de

contacter un centre antipoison ou le centre 15 [13]. Les professionnels de santé confrontés à un possible syndrome phalloïdien sont encouragés à contacter leur centre antipoison de rattachement afin de guider la prise en charge adaptée des patients [12].

9. Conclusion

Le syndrome phalloïdien est le toxidrome mycotoxique survenant après l'ingestion d'espèces de macromycètes des genres *Amanita*, *Lepiota* et *Galerina*. En France, *A. phalloides* est l'espèce la plus souvent en cause. La présentation clinique est caractérisée par un tableau digestif sévère mais de survenue tardive, c'est-à-dire plus de 6 heures après l'ingestion. Le syndrome phalloïdien doit être suspecté chez tout patient présentant des symptômes gastro-intestinaux et/ou une hépatotoxicité tardifs après l'ingestion de champignons. La prise en charge hospitalière précoce des cas symptomatiques est nécessaire. L'évolution est marquée par une hépatite aiguë souvent sévère pouvant évoluer vers l'insuffisance hépatique terminale justifiant le recours à la transplantation hépatique orthotopique. L'amélioration des techniques de réanimation et la disponibilité de certaines thérapeutiques (en particulier la silibinine et la NAC) ont permis l'amélioration du pronostic avec une mortalité actuellement inférieure à 10 %. Lors de cas suspecté ou avéré, le recours à un centre antipoison est recommandé, afin de pouvoir confirmer le diagnostic et guider la prise en charge médicale des patients de façon précoce et adaptée.

Sources de financement

Aucune.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Fons F, Morel S, Rapior S. L'importance des champignons pour l'Homme : intérêts, dangers et perspectives. *Ann Soc Horticult Hist Nat Héault* 2018;157:31–51.
- [2] Niego AG, Rapior S, Thongklang N, Raspé O, Jaidee W, Lumyong S, et al. Macrofungi as a nutraceutical source: promising bioactive compounds and market value. *J Fungi (Basel)* 2021;7:397.
- [3] Niego AGT, Rapior S, Thongklang N, Raspé O, Hyde KD, Mortimer P. Reviewing the contributions of macrofungi to forest ecosystem processes and services. *Fungal Biol Rev* 2023;44:100294.
- [4] Tang JKS, Phan CW, Tan YS, Sabaratnam V, Seelan JSS, Bolhassan MH. Bibliometric analysis of mushroom poisoning: from diversity to clinical management. *Int J Med Mushrooms* 2022;24:1–19.
- [5] Benjamin DR, Sitta N. Mushrooms causing gastrointestinal distress. *Fungi* 2023;16:40–6.
- [6] Govorushko S, Rezaee R, Dumanov J, Tsatsakis A. Poisoning associated with the use of mushrooms: a review of the global pattern and main characteristics. *Food Chem Toxicol* 2019;128:267–79.
- [7] Sinno-Tellier S, Bruneau C, Daoudi J, Greillet C, Verrier A, Bloch J. Surveillance nationale des intoxications alimentaires par des champignons : bilan des cas rapportés au réseau des centres antipoison de 2010 à 2017 en France métropolitaine. *Bull Epidemiol Hebd* 2019:666–78.
- [8] Lecot J, Cellier M, Courtois A, Vodovar D, Le Roux G, Landreau A, et al. Cyclopeptide mushroom poisoning: a retrospective series of 204 patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2023;132:533–42.
- [9] Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: part I. *J Emerg Med* 2005;28:53–62.
- [10] Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-Soulé J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:715–57.
- [11] Long P, Fan F, Xu B, He Z, Su Y, Zhang P, et al. Determination of amatoxins in *Lepiota brunneoincarnata* and *Lepiota venenata* by high-performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry. *Mycobiology* 2020;48:204–9.
- [12] Diaz JH. Amatoxin-containing mushroom poisonings: species, toxidromes, treatments, and outcomes. *Wilderness Environ Med* 2018;29:111–8.
- [13] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (Anses). Amanite phalloïde et autres champignons responsables du syndrome phalloïdien; 2015 [accessed April 9, 2023]

- <https://www.anses.fr/fr/content/fiche-de-description-de-danger-biologique-transmissible-par-les-aliments-lamanite-phalloïde>.
- [14] Olano JD, Wang JJ, Villeneuve E, Gosselin S, Biary R, Su MK, et al. Current fatality rate of suspected cyclopeptide mushroom poisoning in the United States. *Clin Toxicol* 2021;59:24–7.
 - [15] Guillaume E, Roux P. Guide des champignons – France et Europe. 4^e éd. Paris: Belin; 2017.
 - [16] Karlson-Stiber C, Persson H. Cytotoxic fungi—an overview. *Toxicol* 2003;42:339–49.
 - [17] Wieland T, Faulstich H, Fiume L. Amatoxins, phallotoxins, phallolysin, and antamanide: the biologically active components of poisonous amanita mushroom. *CRC Crit Rev Biochem* 1978;5:185–260.
 - [18] Garcia J, Costa VM, Carvalho A, Baptista P, De Pinho PG, De Lourdes Bastos M, et al. Amanita phalloides poisoning: mechanisms of toxicity and treatment. *Food Chem Toxicol* 2015;86:41–55.
 - [19] Barbosa I, Domingues C, Ramos F, Barbosa RM. Analytical methods for amatoxins: a comprehensive review. *J Pharm Biomed Anal* 2023;232:115421.
 - [20] Vetter J. Amanitins: the most poisonous molecules of the fungal world. *Molecules* 2023;28:5932.
 - [21] Faulstich H, Talas A, Wellhöner HH. Toxicokinetics of labeled amatoxins in the dog. *Arch Toxicol* 1985;56:190–4.
 - [22] Letschert K, Faulstich H, Keller D, Keppler D. Molecular characterization and inhibition of amanitin uptake into human hepatocytes. *Toxicol Sci* 2006;91:140–9.
 - [23] Daré BL, Ferron PJ, Gicquel T. Toxic effects of amanitins: repurposing toxicities toward new therapeutics. *Toxins (Basel)* 2021;13:417.
 - [24] Jaeger A, Jehl F, Flesch F, Sauder P, Kopferschmitt J. Kinetics of amatoxins in human poisoning: therapeutic implications. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:63–80.
 - [25] 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. *Toxicol* 2010;55:1338–45.
 - [26] Tan JL, Stam J, Van den Berg AP, Van Rheenen PF, Dekkers BGJ, Touw DJ. Amanitin intoxication: effects of therapies on clinical outcomes—a review of 40 years of reported cases. *Clin Toxicol (Phila)* 2022;60:1251–65.
 - [27] Garrouste C, Hémerly M, Boudat AM, Kamar N. Amanita phalloides poisoning-induced end-stage renal failure. *Clin Nephrol* 2009;71:571–4.
 - [28] Kaya E, Yilmaz I, Sinirlioglu ZA, Karahan S, Bayram R, Yaykasli KO, et al. Amanitin and phallotoxin concentration in amanita phalloides var. alba mushroom. *Toxicol* 2013;76:225–33.
 - [29] Vetter J. Toxins of amanita phalloides. *Toxicol* 1998;36:13–24.
 - [30] Homer JA, Sperry J. Mushroom-derived indole alkaloids. *J Nat Prod* 2017;80:2178–87.
 - [31] Ye Y, Liu Z. Management of amanita phalloides poisoning: a literature review and update. *J Crit Care* 2018;46:17–22.
 - [32] Graeme KA. Mycetism: a review of the recent literature. *J Med Toxicol* 2014;10:173–89.
 - [33] Wilmsen H-U, Faulstich H, Eibl H, Boheim G. Phallolysin a mushroom toxin, forms proton and voltage gated membrane channels. *Eur Biophys J* 1985;12:199–209.
 - [34] Saviuc P, Flesch F. Acute higher fungi mushroom poisoning and its treatment. *Presse Med* 2003;32:1427–35.
 - [35] White J, Weinstein SA, Haro LD, Bédry R, Schaper A, Rumack BH, et al. Mushroom poisoning: a proposed new clinical classification. *Toxicol* 2019;157:53–65.
 - [36] Hodgson SE, McKenzie C, May TW, Greene SL. A comparison of the accuracy of mushroom identification applications using digital photographs. *Clin Toxicol* 2023;61:166–72.
 - [37] Bourgeois N, Bruneau C, Courtois A, Nisse P, Saporì J-M, De Haro L, et al. La mycoliste : un outil d'aide à l'identification des champignons impliqués dans les intoxications humaines en France. Bilan de fonctionnement 2014–2015. *Toxicol Anal Clin* 2017;29:S32–3.
 - [38] Fischbein CB, Mueller GM, Leacock PR, Wahl MS, Aks SE. Digital imaging: a promising tool for mushroom identification. *Acad Emerg Med* 2003;10:808–11.
 - [39] Daré BL, Couette A, Pelletier R, Morel I, Gicquel T. Mise en évidence d'intoxications par ingestion de champignons supérieurs : expérience au CHU de Rennes. *Ann Biol Clin (Paris)* 2022;80:141–6.
 - [40] Choi JS, Suk H. Mass spectrometry-based analytical methods of amatoxins in biological fluids to monitor amatoxin-induced mushroom poisoning. *Mass Spectrom Lett* 2022;13:95–105.
 - [41] Morel S, Fons F, Rapior S, Dubois V, Vitou M, Portet K, et al. Decision-making for the detection of amatoxin poisoning: a comparative study of standard analytical methods. *Cryptogam, Mycol* 2016;37:217–39.
 - [42] Bever CS, Hnasko RM, Cheng LW, Stanker LH. A rapid extraction method combined with a monoclonal antibody-based immunoassay for the detection of amatoxins. *Toxins* 2019;11:724.
 - [43] Société de réanimation de langue française (SRLF) et Société française de médecine d'urgence (SFMU). Recommandations formalisées d'experts : prise en charge des intoxications médicamenteuses et par drogues récréatives; 2020 [accessed April 9, 2023] <https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2020/06/RFE-Toxico-SRLF-2020.pdf>.
 - [44] Montalto M, Gallo A, Ojetti V, Gasbarrini A. Fructose, trehalose and sorbitol malabsorption. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(Suppl. 2):26–9.
 - [45] Escudié L, Francoz C, Vinel J-P, Moucari R, Cournot M, Paradis V, et al. Amanita phalloides poisoning: reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *J Hepatol* 2007;46:466–73.
 - [46] Le Roux G. Syndrome phalloïdien: identification et prise en charge précoce des patients. *Toxicol Anal Clin* 2021;33:12.
 - [47] Mullins ME, Horowitz BZ. The utility of hemoperfusion and hemodialysis in amanita phalloides poisoning. *Vet Hum Toxicol* 2000;42:90–1.
 - [48] Santoro A, Faenza S, Mancini E, Ferramosca E, Grammatico F, Zucchelli A, et al. Prometheus system: a technological support in liver failure. *Transplant Proc* 2006;38:1078–82.
 - [49] Pillukat MH, Schomacher T, Baier P, Gabriëls G, Pavenstädt H, Schmidt HHJ. Early initiation of MARS® dialysis in amanita phalloides-induced acute liver injury prevents liver transplantation. *Ann Hepatol* 2016;15:775–87.
 - [50] Zhang J, Zhang Y, Peng Z, Maberry D, Feng X, Bian P, et al. Experience of treatments of amanita phalloides-induced fulminant liver failure with molecular adsorbent recirculating system and therapeutic plasma exchange. *ASAIO J* 2014;60:407–12.
 - [51] Neuschwander-Tetri BA, Scalzo AJ. Comment on: amanitin intoxication. *Clin Toxicol* 2023;61:141.
 - [52] Mungs U, Pohl R-T, Mitchell T. Legalon® SIL: the antidote of choice in patients with acute hepatotoxicity from amatoxin poisoning. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13:1964–70.
 - [53] Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T, Eyer F, Gourdin C, Zilker T. Knollenblätterpilzvergiftung. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:2261–7.
 - [54] Yates C, Galvao T, Sowinski KM, Mardini K, Botnaru T, Gosselin S, et al. Extracorporeal treatment for tricyclic antidepressant poisoning: recommendations from the EXTRIP workgroup. *Semin Dial* 2014;27:381–9.
 - [55] Liu J, Chen Y, Gao Y, Walline JH, Lu X, Yu S, et al. N-acetylcysteine as a treatment for amatoxin poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol* 2020;58:1015–22.
 - [56] Cellier M, Lecot J, Bruneau C, Deguigne M, Fadel M, Roux GL, et al. Comment on: amanitin intoxication. *Clin Toxicol* 2023;61:142.
 - [57] Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonnet B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6:648–51.
 - [58] O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439–45.
 - [59] Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. *J Hepatol* 2005;42:202–9.
 - [60] Li Y, Mu M, Yuan L, Zeng B, Lin S. Challenges in the early diagnosis of patients with acute liver failure induced by amatoxin poisoning. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11288.