

Comme vous avez pu le remarquer, ce n'est pas Mr. Boiron qui nous a fait cours pour les deux derniers chapitres, induisant une diminution des prises de notes, pas à cause d'une énorme gueule de bois, mais parce que toutes les informations étaient sur les diapositives. Tout ça pour nous excuser de l'aspect un petit peu «synthétique» de ces 2 chapitres. Bonne fin de ronéo.....Vos preneurs préférés de tout les temps, de toutes les matières de la promo de mycologie.

Champignons mycotoxinogènes et mycotoxiques

Champignons sur les denrées alimentaires

Les champignons mycotoxinogènes produisent des mycotoxines (métabolites secondaires de faible poids moléculaire) qui donnent des mycotoxiques.

Contamination alimentaire :

Des champignons «bénéfiques» sont utilisés dans l'industrie agro-alimentaire, notamment pour leur fermentation. Ce sont des champignons non pathogènes.

La contamination des denrées alimentaires (non soumises à stérilisation ou pasteurisation) par des spores ou des conidies de moisissures est inévitable.

Champignons «indésirables» : moisissures (*Rhizopus*, *Aspergillus*, *Penicillium*, etc.) banales ou toxiques (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus ochraceus*, *Penicillium expansum*, etc.)

Le développement des moisissures sur les denrées alimentaires peut conduire :

- A une dépréciation de leur valeur nutritionnelle et une altération de leurs caractères organoleptiques.
- A des risques pour le consommateur (animal ou homme) et le manipulateur : mycoses (*Aspergillus fumigatus*, donne des mycoses invasives chez les patients immunodéprimés), allergies (foin moisi), mycotoxiques.

Mycotoxines

La mycotoxine est une substance produite à certaine température et un certain taux d'humidité propre à la moisissure.

Elles se fixent au niveau des spores, ou sont excrétées dans le milieu contaminé (aliments, eau), et ont une toxicité potentielle ou réelle pour les hommes et les animaux par :

- Inhalation
- Ingestion
- Plus rarement, par contact

Les mycotoxines inhalées sont partiellement solubles dans l'eau pulmonaire alvéolaire, ce qui les emmène dans la circulation générale, et cause des troubles généraux respiratoires et/ou spécifiques d'organes (milieux professionnels industriels et agricoles, voire domestique)

Les connaissances concernent surtout le mycotoxiques par ingestion (population générale)

Conditions physico-chimiques de développement :

- Disponibilité en eau : il faut un certain pourcentage d'humidité pour que les spores ou conidies puissent germer. La croissance du mycélium dépend aussi de la disponibilité de l'eau dans le substrat.

Le besoin en eau permet de classer les moisissures :

- Xérophiles : besoin de concentration d'eau très basse
(*Aspergillus restrictus*, *A. glaucus*, *A. versicolor*)
 - Mésophiles : besoin d'une concentration d'eau modérées, ce sont les moisissures les plus redoutables.
(*Aspergillus flavus*, *A. nidulans*, *A. fumigatus*, *Penicillium expansum*, *P. cyclopium*)
 - Hygrophiles : besoin de concentration d'eau importante
(*Cladosporium*, *Fusarium*, *Mucorales*)
- Température : essentielle au développement des moisissures, en général la température optimale pour le développement se situe entre 20 et 25°. Les champignons peuvent avoir une température de germination différente de leur température de survie :
 - *Cladosporium herbarum* : croît à - 6°C et survit à - 20°C
 - *Aspergillus flavus* : survit à 35°C dans les tunnels de pâtes mais pousse à 25°C
 - *Aspergillus fumigatus* : tolère 55°C, pousse en 25 et 30°C
 - *Byssochlamys* germe après 10 min à 85°C
 - *Ascospores de Neurospora* germe après 20 min à 130°C (four de boulangerie)

La température de germination permet d'établir une classification :

- Thermophiles : champignon qui poussent à des T° élevée
(*Byssochlamys*, *Aspergillus fumigatus*, etc.)
- Thermotolérants : T° élevée (50-55)
(*Aspergillus niger*, etc.)
- Mésophiles : T° moyenne
(*Penicillium chrysogenum*, *Aspergillus versicolor*, etc.)
- Cryophiles : T° basse
(*Cladosporium*, *Alternaria*, etc.)

- Composition gazeuse : composition de O₂ et CO₂

Disposition d'O₂ et de CO₂ est un moyen sélectif pour le développement des champignons, la plupart des champignons sont considérés aérobies.

Les *Penicillium roqueforti* ont une aptitude au confinement, c'est à dire qu'ils ont besoin d'une concentration en O₂ basse par rapport à d'autres champignons.

Il existe des champignons atypiques qui n'ont pas besoin O₂, ils sont anaérobies (*Byssochlamys nivea*)

- Influence du substrat :

Il y a une rupture des défenses naturelles (graines, fruits, etc.), qui aide à la pénétration.

- Résistance mécanique au tassement (volume d'air intergranulaire en stockage), ce qui permet d'avoir une disponibilité plus facile du substrat.
- Sélection naturelle des espèces cellulolytiques : *Stachybotrys* sur le foin.
- Spécificité d'hôte : *Penicillium expansum* sur les pommes.
A contrario : *Penicillium roqueforti* sur gélose!

Conditions biologiques :

- Intensité de la sporulation
- Longévité des spores
- Compétitivité entre espèces biologiques :
 - Fongiques : *Trichoderma viridae* est presque exclusif
 - Bactériennes : vitesse de croissance, pH, a_w

Mycotoxicogénèse (les mycotoxines soulignées sont à retenir)

Grande diversité de familles chimiques (conséquence du métabolisme secondaire)

- Dérivés des acides aminés :
Alcaloïdes de l'ergot de seigle, acide aspergillique, gliotoxine, roquefortine, sporidesmines
- Voie des polyacétates :
Aflatoxines, acide pénicillinique, citrinine, fumonisines, ochratoxines, patuline, stérigmacystine, zéaralénone
- Dérivés des terpènes
Diacétoxyscirpénol, déoxynivalénol, trichothécènes, verrucarines

Moisissure ← ? → mycotoxine :

La présence – à un moment donné – d'une moisissure toxino-gène est nécessaire et indispensable pour qu'il y ait éventuellement production de mycotoxine

La présence d'une moisissure – même toxino-gène – n'implique pas obligatoirement la présence de mycotoxine (la moisissure n'a pas de condition suffisamment favorable pour produire des mycotoxines)

L'absence de moisissure n'implique pas obligatoirement l'absence de mycotoxine

Moisissures et mycotoxines retrouvées dans divers aliments :

Champignon	Toxines	Denrées
Aspergillus	Aflatoxines, stérigmatocystine, ochratoxine A	Maïs, arachides, graines de coton, graines de potiron, riz, haricot, tissus d'animaux (jambon, lard, saucisses, lait et dérivés)
Fusarium	Trichothécènes (déoxynivalénol = DON, nivalénol = NIV, toxine T2, diacétoxyscirpénol = DAS), zéaralénone, fumonisine, fusarine, moniliformine	Blé, maïs, orge, riz, seigle, avoine, noix
Penicillium	Patuline, citrinine, pénitrem A, acide cyclopiazonique, ochratoxine A	Fruits et jus de fruits, blé, riz, fromage, noix
Alternaria	Alternariol, acide tenuazonique	Fruits, légumes et produits dérivés de pommes et tomates
Claviceps	Alcaloïdes de l'ergot	Blés et dérivés, seigle

En fonction des toxines retrouvées on peut déduire quel champignon est impliqué.

Aspergillus : plusieurs espèces peuvent produire la même toxine

Fusarium : (le *trichothécium* ne produit pas de trichothécènes)

Formes aiguës de mycotoxicoses chez les animaux domestiques :

Mycotoxicose	Espèces fongiques	Mycotoxines	Espèces animales	Syndrome primaire
Fusariose	<i>Fusarium moniliforme</i>	Fumonisine B1	Porc	Œdème pulmonaire
Vomitoxicose	<i>Fusarium sporotrichoides</i>	Désoxynivalénol	Porc	Entérite, vomissements
T2 toxicose	<i>Fusarium</i>	Toxine T2	Porc, veau, volailles	Nécrose dermique, gastroentérite
DAS toxicose	<i>Fusarium</i>	Diacétoxyscirpénol	Porc	Nécrose du tube digestif, hémorragies
Leucoencéphalomalacie	<i>Fusarium moniliforme</i>	Fumonisine B1	Cheveau	Incoordination des mouvements
F2 toxicose	<i>Fusarium graminearum</i>	Zéaralénone	Porc	Oestrogénisme
Aflatoxicose	<i>Aspergillus</i> spp.	Aflatoxines	Volailles, veau, porc, chien	Hépatite, hémorragies, mort
Ergotisme	<i>Claviceps</i>	Acide lysergique	Veau, mouton, poulet	Gangrène, crise nerveuse, baisse de la reproduction
Eczéma facial	<i>Phytomyces Chartarum</i>	Sporidesmines	Mouton, veau	Photosensibilisation, cholangiome
Ochratoxicose	<i>Aspergillus ochraceus</i> <i>Penicillium viridicatum</i>	Ochratoxine A	Porc, dindons, volailles	Néphropathie
Stachybotryotoxicose	<i>Stachybotrys atra</i>	Satratoxine, verrucarine	Chevaux	Nécrose dermique, gastroentérite, dépression du système hématopoïétique
Trémor	<i>Acremonium</i> spp.	Pénitrem A	Veau, mouton, chien	Ataxie, prostration

Les syndromes des animaux sont similaires à ceux retrouvés chez l'homme.

Implication de mycotoxines dans des épidémies chez l'homme :

Maladie (aiguë)	Symptômes	Espèces fongiques	Mycotoxines	Substrats	Pays
Ergotisme gangréneux	Vasoconstriction, gangrène	<i>Claviceps purpurea</i> , <i>C. fusiformis</i>	Alcaloïdes de l'ergot	Seigle, céréales	Ethiopie, Inde
Aleucie toxique alimentaire (ATA)	Brûlures digestives, nausées, vomissement	<i>Fusarium</i> spp.	Trichothécènes	Céréales, pain	Russie, Japon, Corée
Maladie de Kaschim-Beck	Arthrite osseuse	<i>Fusarium</i> spp.	Trichothécènes	Céréales	Chine
Onyalai	Hémorragie du rhinopharynx et tube digestif	Phoma sorghina	Acide ténuazonique	Millet	Afrique du Sud
Béribéri cardiaque	Anomalie cardiaque, mort par dépression respiratoire	Penicillium	Citréoviridine	Riz	Japon
Kwashiorkor	Dénutrition énergétique	Aspergillus parasiticus	Aflatoxines	Céréales	Kenya, Soudan (enfant)
Syndrome de Reye	Accumulation d'acides gras : foie, rein, cœur, encéphalopathie, œdème	Aspergillus parasiticus	Aflatoxines	Céréales	Thaïlande (enfant)
Kodua	Somnolence, perte d'équilibre, troubles nerveux	Aspergillus flavus	Acide cyclopiazonique	Millet	Inde
Hépatite aiguë	Jaunisse, œdème	<i>Aspergillus flavus</i> , <i>Aspergillus parasiticus</i>	Aflatoxines	Céréales (maïs)	Inde, Afrique
Dermatite	Allergie cutanée	Sclerotinia	Psoralène	Céleri	

Cancer de l'œsophage	Tumeurs	<i>Fusarium</i> spp.	Fumonisine, fusarine C	Céréales	Afrique du Sud
Cirrhose (enfant)	Nécrose du foie	<i>Aspergillus</i> spp.	Aflatoxine	Céréales	Inde
Hépatocarcinomes	Tumeur du foie	<i>Aspergillus</i> spp.	Aflatoxine	Céréales	Afrique, Inde
Néphropathie endémique	Nécroses des tubules et glomérules	<i>Penicillium verrucosum</i> <i>Aspergillus ochraceus</i>	Ochratoxine A	Céréales	Ex-Yougoslavie, Bulgarie

Expression des mycotoxicooses :

Cutanée	Nerveuse	Vasculo-sanguine	Génitale	Hépto-biliaire et rénale
Ergotisme	Clavatoxicose	Aleucie toxique alimentaire	Zéaralénone toxique	Aflatoxicose
Eczéma facial des ruminants	Diplodia-toxicose	Fusariotoxicose	Phyto-oestrogènes : coumestrol	Eczéma facial des ruminants
Dermatose des manipulateurs de céleri (Gangrène sèche de la fêtuque) (Hyperkératose des bovins)	Sialorrhée des ruminants Leuco-encéphalomalacie des équidés (Maladie des tremblements)	Stachybotriotoxico- se Maladie du mélilot âgé		Ochratoxicose (± citrinine) (Néphropathie endémique des Balkans) Phomopsis-toxicose (lupinose)

Aflatoxines :

Les principaux vecteurs en France sont le blé et les fruits secs.

L'*Aspergillus flavus* est le principal producteur d'aflatoxines, mais elles sont aussi produites par *Aspergillus parasiticus*, *Penicillium verrucosum*

Substrat :

Nombreux produits agricoles (arachides, céréales, tourteaux d'arachides, cacahuètes, etc.)

Incidence importante dans la nourriture animale et humaine en régions tropicales (les conditions de température et d'humidité favorises le développement des moisissures)

Conditions de croissance des souches mycotoxinogènes :

- Températures :
 - Minimale : 12 °C
 - Maximale : 42 °C
 - Optimale : 28 – 30 °C
- Humidité relative en eau : 80 %
- Infection au champ, mais surtout au stockage

1963 : Asao propose la structure chimique des aflatoxines : ce sont des flavocoumarines

- Stables à la chaleur (250 °C), au froid, à la lyophilisation, acidité
- Instables à la lumière et aux UV
- Hydrolysables en milieu alcalin
- Solubles dans les solvants peu polaires (méthanol)

Parmi la vingtaine d'aflatoxines toxine que l'ont connaît, quatre sont plus redoutables, B1 (aflatoxine de base) qui produit des dérivés : B2, G1 et G2.

Par ingestion des G1 un métabolite est produit et génère la M1 chez l'animal, elle est excrétée dans le lait.

Toxicité : souvent les patients sont contaminés par plusieurs mycotoxines on parle d'effet synergique

- Intoxication chronique s'il y a une exposition chronique à de très faibles quantités pendant une période de temps assez longue.
- Intoxication aiguë si on ingère un aliment très fortement contaminé.

Présence :

- Dans les poussières de fabriques d'aliments (France, Danemark, Inde, Thaïlande..)
- Dans les quais de déchargement des bateaux.
- Dans les usines de fabrication d'aliments pour animaux.

Exposition professionnelle :

- Contamination d'individus par inhalation.

L'AFB1 (la plus redoutable) liée à l'albumine a été retrouvé dans la circulation et surtout au niveau hépatique ce qui pourrait nous donner des tumeurs hépatiques.

1992 : Chang découvre le gène responsable de la biosynthèse des aflatoxines

- Le cluster aflR (zone regroupant les gènes) des aflatoxines est situé sur un fragment de 7,5 kb d'un chromosome de 4,9 Mb
- La biosynthèse des aflatoxines est composée de 4 grandes étapes générant des intermédiaires issus de diverses réactions chimiques et enzymatiques sous le contrôle du cluster aflR

Métabolisme :

- Absorption
 - Voie orale
 - Leur lipophilie gouverne leur absorption par un phénomène de diffusion passive
 - Maximale à un pH 5 et au niveau du jéjunum
 - Voie respiratoire (inhalation de spores puis diffusion dans tout le corps)
- Distribution
 - Liaisons non covalentes avec l'albumine et l'hémoglobine
 - Phénomène de diffusion pour pénétrer dans le cytoplasme
 - Stockage dans l'organisme par liaisons covalentes avec molécules tissulaires
 - Passage trans-placentaire
- Métabolisation
 - Pour être toxique ou mutagène, l'aflatoxine doit être métabolisée
 - La métabolisation est principalement réalisée par l'intervention des cytochromes hépatiques :

- Epoxydation par l'intervention de cytochromes P450 hépatique et pulmonaire
- Hydroxylation
- O-déméthylation
- Epoxyde hydrolase ou glutathion-S-transférase
- Réduction en aflatoxicol par la NADPH réductase
- Elimination
 - Par voie biliaire
 - Représente 60 % de l'élimination totale
 - Surtout des métabolites conjugués
 - Parfois aflatoxine B1 sous forme libre
 - Par voie urinaire
 - Présence d'autres métabolites
 - Servent de marqueurs dans les intoxications
 - Par voie lactée
 - Uniquement aflatoxine M1
 - Problèmes pour l'allaitement
 - Problèmes pour les denrées à base de lait

Biotoxicologie :

- Métabolisme des glucides :
 - Réduction du glycogène hépatique
 - Interférence avec le métabolisme énergétique des cellules animales
 - Inhibition de la consommation d'oxygène des tissus
- Métabolisme des lipides :
 - Accumulation de lipides dans le foie
 - Diminution des concentrations sériques du cholestérol, des triglycérides, des phospholipides
 - Perturbation de la synthèse et le transport des lipides
 - Perturbation de l'absorption et la dégradation des lipides
- Immunotoxicité :
 - Effets immunosuppresseurs après ingestion (et inhalation)
 - Prédilection à une surinfection par diminution des défenses immunitaires
- Tératogénicité :
 - Malformations fœtales

Prévention :

Lutte contre la contamination

- Avant la récolte
 - Utilisation de souches aspergillaires non aflatoxicogènes :
 - Agent biocompétitif
 - En plein essor
 - Uniquement dans les pays industrialisés car coûteuse
 - Autres moyens
 - Élimination des pieds desséchés
 - Irrigation suffisante
 - Sélection de variétés de culture

- Lors de la récolte
 - Le ramassage
 - A maturation
 - Manuel ou mécanique
 - Le nettoyage et la séparation
 - Début du traitement industriel (taux résiduel d'aflatoxines possible)
- Le séchage
 - Teneur en humidité (optimal) < 9 %
 - Souvent à l'air libre en Afrique
- Le stockage
 - Dans des silos le plus souvent
 - Atmosphère contrôlée (température, humidité, CO2, ...)
- Le triage
 - Manuel
 - Dans les pays sous développés
 - Analyses macroscopiques et morphologiques
 - Mécanique
 - Sélection par pression – dépression
 - Procédés Sortex, Zig-Zag, Wogan

Détoxification

- Les traitements physiques
 - Inactivation thermique
 - Inactivation totale à partir de 267 °C
 - Diminution de la qualité et de la quantité des protéines
 - Irradiation
 - Rayon gamma, UV, micro-ondes
 - Adsorption par les solvants
 - Utilisation de boue, de charbon activé, ...
- Les traitements chimiques
 - Moins coûteux que les autres techniques
 - Applicables sur les aliments, les concentrés, ...
 - Existence de deux sites d'ouverture entraînant l'inactivation de l'aflatoxine B1
- Les traitements chimiques
 - Ammoniation : méthode de référence
 - Bisulfites
 - Chlore : effets mutagènes
 - Ozone : peu d'information
 - Hypochlorite de sodium : grande efficacité
 - Peroxyde d'hydrogène (uniquement en milieu liquide basique) : modification de la qualité protéique (et donc de la valeur nutritive)
- La décontamination biologique
 - Bioconversion : *Mucor griseocyanus*

Conclusion :

Les connaissances scientifiques sont très insuffisantes, et elles requièrent la collaboration de mycologues, médecins, pharmaciens, vétérinaires et toxicologues

Principaux axes de recherche :

- Ecologie des champignons et conditions de sécrétion
- Moyens préventifs de lutte
- Méthodes chimiques et biologiques de détection rapide
- Détoxification sans dénaturation
- Recherche des mycotoxines comme causes possibles de maladies humaines mal connues

Champignons toxiques et mycétisme

Aussi au programme de la 5^{me} année officine.

Les champignons sont responsable de tout un tas de syndromes différents, ce qui rend leurs ingestions non anodines

En effet chaque année des gens meurt a cause d'intoxication aux macromycètes.

De moins en moins de pharmaciens acceptent de reconnaître les champignons, d'une part parce qu'ils n'ont pas envie d'être responsable, et qu'ils ont de moins en moins de connaissance. Néanmoins ces pratiques peuvent ramener beaucoup de clients/patients qui reste toute l'année.

Quand on parle de syndrome le temps d'incubation est important, il est plus facile de guérir les temps d'incubation court que long.

Dans les syndromes que nous allons avoir la clinique est important à savoir.

1. Syndrome phalloïdien :

Amanita phalloides, Amanita verna, Amanita virosa, Galerina marginata, Lepiota bruneoincarnata, Lepiota josserandii, Lepiota felina.

- Le plus redoutable (le plus mortel)
- 10 % de mortalité (95 % des décès dus à la consommation de champignons)
- 90 % du à *Amanita phalloides*
- Atteinte hépatique toxique la plus fréquente en Europe occidentale (plusieurs centaines de cas annuels d'intoxication si les conditions s'y prêtent)

Incubation : 6 à 48 heures (12 heures en moyenne)

Mécanismes de toxicité :

- Amanitines :
 - Octapeptides bicycliques (PM 900), cristaux incolores, solubles dans l'eau, le méthanol, les solvants polaires
 - Très stables (plusieurs minutes à 100°C : Ne disparaissent pas à la cuisson)
 - 9 amanites structurellement analogues : α -amanitine, β -amanitine, γ -amanitine, ϵ -amanitine, amanulline, acide amanullique, proamanulline, amanine, amaninamide
 - Toxicité animale élevée
 - Dose toxique, pour l'homme, imprécise (~ 0,1 mg/kg) (pas de test effectué)
 - Absorption digestive rapide
 - Cycle entéro-hépatique avec 10-20 % en sécrétion biliaire
 - Elimination urinaire (filtration glomérulaire limitée par réabsorption tubulaire)
 - Pas de passage transplacentaire
 - Demi vie plasmatique longue (~ 24 h)

- Inhibition complète de l'ARN polymérase II (transcription de l'ADN en ARNm)
- Mort cellulaire (Les premières cellules touchées sont les cellules hépatiques, puis les cellules rénales)
- Dosages par méthodes biologiques (mesure de l'inhibition de l'ARN polymérase II, technique longue et peu sensible), radio-immunologiques (seuil de détection 0,1-0,25 ng/ml), HPLC (seuil de détection 6-10 ng/ml, technique peu répandue)
- Concentrations sanguines très variables (5 à 15 ng/ml d' α - ou de β -amanitine pendant 24 à 36 h)
- Concentrations urinaires environ 100 fois plus élevées
- Phallotoxines :
 - Heptapeptides bicycliques (PM ~ 900)
 - Très grande stabilité
 - 7 phallotoxines : phalloïdine, phalloïne, prophalloïne, phallisine, phallacine, phallicidine, phallisacine
 - Forte toxicité par voie parentérale (mais faible toxicité par voie digestive)
 - Destruction du réticulum endoplasmique et des mitochondries hépatocytaires
 - Formation de liaisons avec l'actine F (augmentation de la perméabilité membranaire, œdème et mort cellulaire)
- Vitotoxines :
 - 5 virotoxines : alaviroïdine, viroïsine, déoxoviroïsine, viroïdine, déoxoviroïdine
 - Importance mal appréciée
 - Forte toxicité par voie parentérale (comparable à celle des phallotoxines)

Clinique

- Phase cholériforme (Première phase qui dure 3 à 4 jours) : mortelle si non corrigée énergiquement
 - Diarrhées abondantes fétides (2 à 4 l/j)
 - Vomissements fréquents mais peu abondants
 - Douleurs abdominales
 - Déshydratation aiguë (conséquence directe de la sudation intense)
 - Sudation intense
- Phase viscérale (hépto-rénale)
 - Cytolyse hépatique (max. entre le 3ème et le 5ème jour) (intérêt pronostique du dosage de l'ALAT pendant les 4 premiers jours : si < 2000 UI/l, risque d'insuffisance hépto-cellulaire très faible)
 - Hypoglycémie, hyperammoniémie
 - Chute des facteurs de la coagulation
 - Augmentation massive des transaminases (ASAT, ALAT) (du a la cytolys hépatique)
 - Augmentation de la lactico-déshydrogénase
 - Augmentation des triglycérides dans le foie (risque de stéatose = surcharge en lipide (triglycérides) du cytoplasme cellulaire, traduisant soit une dégénérescence cellulaire, soit une infiltration)
 - Au final :
 - Insuffisance hépto-cellulaire aiguë
 - Insuffisance rénale aiguë (cas extrême)

Conduite à tenir :

- Hospitalisation (direct) en service réanimation (tombe dans le coma rapidement)
 - Lavage gastrique (20 à 30 l d'eau salée à 9 ‰) (mais les amatoxines sont déjà absorbées lorsque les symptômes apparaissent)
Cependant ceci n'est fait que si le patient arrive très rapidement après ingestion.
 - Charbon végétal activé (Carbomix®) (30 g/6 h par sonde naso-gastrique ou per os) bloque l'absorption intestinale et la fixation des toxines.
 - Anti-hémétiques en IV (uniquement pour soulager le patient, à proscrire si cela permet l'élimination).
 - Diurèse aqueuse forcée (6 à 8 l de sérum glucosé/j).
Ceci permet d'éviter les problèmes d'hypoglycémie.
 - Réhydratation massive et correction du choc (perte importante d'eau)
 - Dosage de l'amanitine et de la phalloïdine
 - Pénicilline G : 40 millions UI/j chez l'adulte, 1 million UI/kg/j chez l'enfant mais risque de convulsion (diminution de la pénétration intracellulaire des amanitines, limitation de leur cycle entérohépatique par compétition au niveau de la sécrétion biliaire) (certaines céphalosporines comme la ceftazidime seraient plus actives) (Pour information : un champignon suffit pour un adulte, un demi chapeau pour un enfant. De plus lors des récoltes la présence d'un seul champignon contamine l'ensemble du panier)
 - Silymarine injectable (silibinine) (Légalon®) : 25 à 50 mg/kg/j en IV (hépatoprotecteur en empêchant la pénétration intracellulaire des amanitines)
 - ou N-acétylcystéine (Mucomyst®, Fluimucil®) (précurseur du glutathion qui empêche l'accumulation du métabolite hépatotoxique)
 - Epuration extra-rénale si hépatite grave ou encéphalopathie hépatique
 - Greffe de foie

2.Syndrome Gyromitrien.

Gyromitra esculenta, Gyromitra infula, Helvella crispa, Helvella lacunosa.

Incubation : 2 à 24 heures (6 à 8 heures en moyenne)

Peu de champignon responsable de ce syndrome.

Mécanismes de toxicité:

- Gyromitrine très instable
- Hydrolysée rapidement en monométhylhydrazine (beaucoup plus toxique que la gyromitrine), soit par séchage, soit en milieu acide (estomac)
- Remarque : Isoniazide (Rimifon®), antituberculeux, de formule proche de la gyromitrine, et aux effets secondaires voisins de ceux de l'intoxication par la toxine
- Monométhylhydrazine très volatile
- Éliminée par dessiccation et par chauffage à l'air libre (on peut le faire cuire sans mettre de couvercle sur la casserole ! = blanchir le champignon)
- Remarque : carburant du fusée, responsable d'intoxication (maladie professionnelle)
- Interférence avec le métabolisme de la pyridoxine (vitamine B6)
- Hépatotoxicité (augmentation de la peroxydation des lipides)

- Neurotoxicité (inhibition de la GABA (acide γ amino-butérique)
 - transaminase au niveau cérébral : éventuellement impliqué dans les convulsions
 - inhibition des oxydases mixtes : risques de surdosage médicamenteux
 - inhibition d'une diamine-oxydase intestinale : éventuellement impliqué dans les troubles digestifs
- Hémolyse possible si déficit enzymatique érythrocytaire

Clinique

Les tableaux cliniques sont jamais présents à 100%

- Gastro-entérite brutale, associant :
 - Asthénie
 - Vertiges
 - Céphalées
 - Vomissement
 - Diarrhées
 - Fièvre
- Phase viscérale (hépato-rénale) (2ème ou 3ème jour) :
 - Ictère
 - Cytolyse hépatique
 - Hépatomégalie
 - Insuffisance hépatique aiguë avec encéphalopathie et anurie
 - Agitation
 - Délire
 - Coma
 - Convulsions
 - Décès

Conduite à tenir

- Hospitalisation
 - Rééquilibrage hydroélectrolytique
 - Diazépam (Valium®) si convulsions
 - Pyridoxine = vitamine B6 (Bécilan®) en IV : 1 à 2 g/j, soit 25 mg/kg (pour prévenir et traiter les convulsions)
 - Epuration extra-rénale (hémodialyse principalement) en cas d'hépatite grave ou de forme anurique (pour les cas grave)

3. Le syndrome cortinarien (+ syndrome proximien)

1. Syndrome cortinarien

Le plus connu *Cortinarius orellanus*
Cortinarius sanguineus, *Cortinarius cinnamomeus*.

Incubation : 3 à 20 jours.

Ce temps d'incubation est long et rend l'association au champignon plus difficile. (Vous souvenez vous de ce que vous avez mangé il y a 20 jours ??)

Mécanismes de toxicité :

- Orellanine = 1 % du poids sec du champignon (très concentré) => 100 g de champignon frais = atteinte rénale irréversible
- Stabilité exceptionnelle (toxicité d'échantillons vieux de 60 ans)
- Structure : 2,2'-bipyridyl
- Transformation en orelline et orellinine
- Toxicité < amatoxines (DL50 = 8,3 mg/kg chez la souris)
- Diminution de la concentration intracellulaire en NADPH
- Transformation en un métabolite inhibiteur de la synthèse protéique
- Rôle des cortinarines A, B et C, cyclopeptides proches des amanitines

Clinique

- Début brutal associant :
 - Soif intense
 - Très forte Sécheresse de la bouche
 - Polyurie
 - Lombalgies mal au niveau du dos, rein.
 - Troubles gastro-intestinaux inconstants et mineurs (caractéristiques)

Les troubles apparaissent et disparaissent en alternance.

- Atteinte rénale : (Parfois mortelle)
 - Constante, majeure et généralement irréversible
 - Insuffisance rénale aiguë (glomérulonéphrite)
 - Souvent anurique
 - Greffe du rein (dans le meilleur de cas)

Conduite à tenir

- Hospitalisation :
 - Rééquilibrage hydroélectrolytique (diarrhée)
 - Hémodialyse en cas d'insuffisance rénale aiguë, avec ou non hémoperfusion
 - Evolution possible vers l'insuffisance rénale chronique
 - Réanimation artificielle et greffe rénale
 - Décès possible par urémie

2.Syndrome proximien

(très proche du cortinarien, il n'est pas rencontré en Europe : *Amanita proxima*)

Clinique

- Insuffisance rénale aiguë
- Diffère du syndrome orellanien par :
 - Un délai d'apparition de la néphropathie plus court (2 à 4 jours versus 9 jours)
 - La présence d'une atteinte hépatique
 - Et surtout l'absence d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique
- Surtout sur le continent nord-américain, le même syndrome est observé avec *Amanita smithiana*

4.Syndrome sudorien ou muscarinique ou cholinergique

Inocybe patouillardii, Inocybe fastigiata, Inocybe pyriodora, Inocybe asterospora, Clitocybe dealbata, Clitocybe cerusata.

25 à 30 % des intoxications par les champignons

Incubation extrêmement rapide : 15 minutes à 3 heures

Durée : 3 à 8 heures

Mécanismes de toxicité :

- Fixation de la muscarine sur les récepteurs périphériques du système parasympathicomimétique (récepteurs muscariniques)
- Muscarine non dégradée par l'acétylcholinestérase (\neq acétylcholine)
- Effets prolongés

Clinique :

- Gastro-entérite :
 - Nausées
 - Vomissements
 - Douleurs abdominales
 - Diarrhées abondantes, fétides
- Syndrome cholinergique (stimulation du système vagal) : hypersécrétions généralisées
 - Hypersialorrhée
 - Rhinorrhée
 - Sudation abondante
 - Encombrement bronchique => déshydratation intense
 - Bronchospasme => dyspnée asthmatiforme
 - Bradycardie
 - Hypotension artérielle
 - Myosis
 - Troubles de la vision qui entraîne une forte angoisse (accentuée par l'absence de coma)
 - Paresthésies

Conduite à tenir :

- Hospitalisation et traitement selon la tolérance et le terrain :
 - Anticholinergique : atropine in IV (Atropine injectable®), 1 mg toutes les 10 min. chez l'adulte jusqu'à l'apparition d'une dilatation pupillaire et arrêt de la sécrétion salivaire et de la transpiration (attention au surdosage)
- Remarque : signes d'atropinisation (surdosage) :
 - Tachycardie
 - Agitation
 - Confusion mentale
 - Hallucinations
 - Dépression respiratoire (antidote : éserine ou prostigmine)

5.Syndrome résinoïdien ou résinien ou résinoïde ou gastro-intestinal :

60 % des intoxications par les champignons

Entoloma lividum, Tricholoma pardinum, Boletus satanas (rare : famille des ceps), Omphalotus olearius, Ramaria formosa.

Incubation très rapide : 30 minutes à 3 heures

Mécanismes de toxicité :

- Toxines : sesquiterpènes, anthraquinones, oxazolanes, polysaccharides, lipides, stérols, etc.
(semblables à certaines résines végétales pouvant engendrer un syndrome similaire)

Clinique :

- Gastro-entérite isolée, violente et douloureuse :
 - Douleurs épigastriques
 - Nausées, vomissements abondants
 - Colique, diarrhées persistantes
- En l'absence de correction des déperditions hydro-ioniques :
 - Crampes
 - Soif intense
 - Troubles cardio-vasculaires
 - Prostration pouvant durer quelques jours (caractéristique)

Conduite à tenir :

- Syndromes légers ou bénins :
 - Pas grand choses à faire : Résolutifs en 3 à 4 heures, sans asthénie, à l'arrêt des troubles digestifs
 - L'administration d'antispasmodique peut se révéler utile pour enrayer l'intoxication
- Syndromes sévères, plus prolongés, ou chez les sujets affaiblis ou malades (atteinte rénale ou hépatique) :
 - Hospitalisation
 - Rééquilibrage hydroélectrolytique (sérum glucosé)
 - Toni-cardiaques
 - Antidote "universel" : magnésie + tanin + charbon

6.Syndrome myco-atropinien ou panthérinien ou iboténique ou atropinoïde

Amanita pantherina, Amanita muscaria.

Incubation très courte : 1 à 3 heures

Durée courte : 12 à 24 heures

Mécanismes de toxicité :

- Concentration en muscarine trop faible pour avoir un effet toxique (0,3 mg/100 g)
- Concentration toxique variable d'un champignon à l'autre (difficile à identifier)

- Dérivés isoxazoliques (notamment l'acide iboténique), panthérine, muscimol (provenant de la décarboxylation de l'acide iboténique, proche de l'acide γ -amino-butyrrique (= GABA, neuro-transmetteur central) agissant par blocage compétitif des récepteurs cérébraux du GABA), muscazone
- Décarboxylation de l'acide iboténique en muscimol toxique
- L'acide iboténique et le muscimol traversent la barrière neuro-méningée

Clinique :

- Signes neuro-psychiques :
 - Agitation psycho-motrice, euphorie, "ivresse" furieuse
 - Délires oniriques
 - Confusion
 - Alternance avec des phases de somnolence, voire de sommeil profond (proche du coma, sans souvenir au réveil)
 - Sensation de malaise
- Signes atropiniques (sympathicomimétiques) :
 - Mydriase
 - Sécheresse des muqueuses (diminution de la sécrétion salivaire)
 - Tachycardie
- Troubles digestifs relativement légers : (non caractéristique)
 - Inconstants et modérés
 - Brûlures gastriques
 - Diarrhées
 - Vomissements
- *Amanita pantherina* : crises convulsives possibles

Conduite à tenir : en fonction de l'intensité des symptômes

- Surveillance (disparition des signes en 24 heures)
- Sédatifs à faible dose : diazépam (Valium®), chlorpromazine (Largactil®)
- Jamais d'alcool!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
- Jamais d'atropine ou de teinture de Belladone (risque d'exacerbation des effets)

7.Syndrome narcotinique ou psylocybien ou ou hallucinatoire

Psilocybe semilanceata, Panaeolus cyanescens.

Incubation : 30 à 60 minutes

Durée : 4 à 6 heures, puis asthénie, céphalée

Mécanismes de toxicité :

- Courant car recherché! (possibilité d'en acheter sur internet)
- Toxines = N-méthyltryptamines 4- et 5-hydroxylées (butofénine, psilocybine)
- Quantités variables d'un champignon à l'autre : 200 à 400 mg de psilocybine par kg de champignon frais, 2 à 4 g par kg de champignon sec
- Stable plusieurs années (champignons secs)

- Psilocybine rapidement déphosphorylées en psilocine
- Compétition avec la sérotonine au niveau des récepteurs cérébraux
- Effets pharmacologiques proches de ceux des alcaloïdes indoliques à action psychotrope comme le LSD 25

Clinique :

- Symptômes psycho-sensoriels :
 - Euphorie ou dysphorie selon les patients
 - Anxiété extrême
 - Hallucinations visuelles (“les sons sont lumineux”)
 - Hyperesthésie sensorielle
 - Confusion spatio-temporel
 - Désorientation temporo-spatiale (démarche ébrieuse)
- Signes atropiniques, fréquents :
 - Mydriase
 - Bradycardie
 - Hypotension
 - Troubles vasomoteurs
- *Panaeolus cyanescens* : crises convulsives possibles

Conduite à tenir :

- Emétique (sirop d’Ipéca)
- Rassurer (les suicides sont courant dans ce type de syndrome)
- Repos au calme sous surveillance, dans le noir (et on s’amuse à leur faire peur ou pour éviter les hallucinations, selon la tête du client).
- Retour à la normale en quelques jours, sans séquelles (forte migraine)
- Sédatifs si besoin : diazépam (Valium®), chlorpromazine (Largactil®)

8.Syndrome coprinien

Coprinus atramentarius, Coprinus insignis, Coprinus micaceus.

Incubation : 15 à 30 minutes après prise d’alcool

Durée : environ 2 heures, s’il n’y a pas re-consommation d’alcool

Mécanismes de toxicité :

- 1 kg de champignon = 160 mg de coprine
- Coprine = N-(1-hydroxycyclopropyl)glutamine
Entraîne par métabolisation la production de 1-aminocyclopropanol.. etc
- Métabolite = 1-aminocyclopropanol
- Syndrome antabuse
 - Blocage de la transformation de l’acétyldéhyde (métabolite de l’éthanol) en acétate
 - Accumulation d’acétaldéhyde dans le sang et le foie => effets vasomoteurs
 - 1-aminocyclopropanol inhibe de manière irréversible l’alcool déshydrogénase, comme le disulfirame (Espéral®)

Clinique :

- Syndrome d'intolérance à l'alcool :
 - Vasodilatation périphérique généralisée
 - Bouffées de chaleur
 - Rougeur de la face (= érythrose faciale)
 - Polypnée
 - Eréthisme cardiovasculaire avec tachycardie
 - Hypotension artérielle
- Sensation de goût métallique en bouche
 - Angoisse parfois
 - Tremblements des extrémités
 - Sueurs
 - Troubles digestifs rares (Pas de vomissement)
- Dans les cas graves :
 - Vasodilatation généralisée pouvant évoluer vers le collapsus

Conduite à tenir :

- Evolution spontanément favorable en quelques heures (rassurer le patient)
- Mise au repos en position allongée
- Lavage gastrique (rarement)
- Traitement du collapsus éventuel
- Abstention d'alcool pendant 3 à 4 jours (8 jours ?), sinon récidive

9.Syndrome paxillien

Champignons fréquents et très gros qui poussent sous les pins où ils sont très abondant :
Paxillus involutus.

Incubation : 1 à 3 heures

Clinique :

- Gastro-entérite
 - Cas graves :
 - Hémolyse et/ou cytolyse hépatique
 - Insuffisance rénale et/ou collapsus cardio-vasculaire

Conduite à tenir : traitement symptomatique

10.Syndrome myopathique

Tricholoma auratum, Tricholoma equestre, Russula subnigricans.

- Rhabdomyolyse (lyse musculaire)
- Rupture des cellules musculaires striées avec libération d'enzymes, d'électrolytes et de myoglobine dans le sang

Incubation (assez moyen) : 2 à 3 jours

Mécanisme de toxicité :

- Myolyse pure (intense) et directe (myopathie aiguë)
- Extraits de *Tricholoma auratum* toxiques pour la souris (même symptomatologie que chez l'homme)
- Pas de toxicité du champignon, celle-ci est due à la contamination par des micromycètes (cytochalasine)
- On est pas sur de la toxicité du mycélium, mais dans le doute on le considère comme étant toxique.

Clinique :

- Après plusieurs repas consécutifs (considérés comestibles pendant des années)
 - Signes généraux :
 - Fatigue
 - Myalgies rhizoméliques des membres inférieurs
 - Sueurs profuses sans fièvre
 - Quelques nausées sans vomissement
 - Urines foncées
 - Signes biologiques :
 - Augmentation très importante des créatines kinases (CPK > 1000, voire 100.000 UI/l ; N : 20-50 UI/l), signant l'atteinte musculaire
 - CPK-MB constante => myocarde non touché
 - Taux de transaminase reste peu élevé (ASAT > ALAT)
 - Facteurs de la coagulation normaux
 - Urée et créatinine en faible augmentation (atteinte rénale secondaire)
- Pas d'atteinte neuronale : Décès par trouble du rythme cardiaque
- Probablement par un mécanisme différent, une Russule a été impliquée dans la survenue de 2 cas de rhabdomyolyse à Taiwan en 2001

11.Syndrome acroméalgien et érythermalgique

Clitocybe amoenolens, Clitocybe acromelalga.

Incubation : 24 heures

Mécanisme de toxicité :

- Rôle de l'acide acromélique A dans l'apparition de l'érythermalgie ?
- Administration per os de *Clitocybe amoenolens* a des rats => lésions neuronales doses dépendantes sur le nerf sciatique

Clinique :

- Signes généraux :
 - Dysesthésies
 - Picotement, fourmillements (sensation de décharge électrique)
 - Douleurs nocturnes, spécialement des pieds (résistant aux antalgiques)
 - Rougeurs des extrémités

- Parfois douleurs à type de brûlure, paroxystiques nocturnes, insomniantes, touchant les 4 extrémités (surtout les membres inférieurs)
- Evolution non favorable sur plusieurs semaines rendant le patient quasi inexaminable, avec un oedème chaud, rouge, essentiellement a l'extrémité des membres inférieurs
- Cas mortels décrits au Japon

Conduite à tenir :

- Pas grand choses a faire.
 - Soulagement par bains d'eau glacée (Pour les œdèmes et la sensation électrique)
 - Diminution partielle de la symptomatologie avec l'association aspirine (2 g/j) + clomipramine (Anafranil®) (75 mg/j) + chlorhydrate de morphine (60 mg/j)
 - Problème : Persistance de sensations de brûlure après 6 mois ; de paresthésies à type de brûlures et une grande sensibilité au froid (sensation de pieds gelés) après 1 an ; de gêne au port de chaussures serrées après 2 ans

12.Syndrome divers

- Deux autres syndromes qui se sont déroulés hors de France ont en commun une atteinte du système nerveux (encéphalopathie) et une insuffisance rénale
- Ils sont survenus chacun dans un seul pays (du a la localisation du champignon)

Halopilus rutilans

- En Allemagne (1992), l'ingestion d'Hapalopilus rutilans (confondu avec *Fistulina hepatica*) par un adulte et deux enfants a été responsable de l'apparition de troubles digestifs et de l'émission d'urines violettes

Halopilus rutilans

- L'un des enfants (âgé de sept ans) a présenté une atteinte hépatorénale biologique et neurologique (vertiges, somnolence, troubles de la vision)
- Ces signes, reliés à la présence d'acide polyporique ont été en partie reproduits chez le rat

Pleurocybella porrigens

- Au Japon (2004), une cinquantaine de personnes, dont une quarantaine en insuffisance rénale, ont présenté des signes neurologiques : mouvements incontrôlés, difficulté d'élocution, fatigue musculaire, coma, convulsions

Pleurocybella porrigens

- 9 personnes sur 10 avaient consommé *Pleurocybella porrigens* deux à trois semaines auparavant
- 30 % des malades sont décédés

Beaucoup d'intoxications sont identifiées d'abord par les Japonais.

Fin du cours de mycologie, ça a été un réel plaisir d'être aller voir des photo de mycose dégeulasse à 8h du mat' pour vous, en espérant que vous apprécierez notre travail, et que ça vous permettra un septembre en moins, facilement parceque l'épreuve est en QCM (youpiiiiiiiiiii).

Il nous a été communiqué la possibilité de démarré une thèse en mycologie à partir de l'année prochaine, pour plus d'information, contacter Mr.Blah.

Mycosement-vôtre.....vos preneurs.