

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAP Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)
Secrétariat : Dr Philippe TUPPIN et Amandine COCHET (InVS)
CAP Angers, CAP Bordeaux, CTV Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CTV Reims,
CAP Rennes, CTV Rouen, CAP Strasbourg, CAP Toulouse, MSA
Afssa, Afssaps, Afsset, InVS
DGS

Existe-t-il un syndrome neurologique d'intoxication par les morilles ?

Analyse des données des Centres antipoison et de Toxicovigilance

1976-2007

**(auto saisine des centres antipoison et de toxicovigilance
et du comité de coordination de toxicovigilance)**

Rapport définitif

janvier 2008

Rapporteurs :

Philippe Saviuc, CTV de Grenoble
tél : 04 76 76 59 46 ; mél : PSaviuc@chu-grenoble.fr

Patrick Harry, CAPTV d'Angers
tél : 02 41 77 28 62 ; mél : PaHarry@chu-angers.fr

Contributions

Ce travail a été rendu possible du fait de l'enregistrement par les centres antipoison et de toxicovigilance des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prises en charge et de suivi de dossiers.

Le signal initial a été émis par Patrick Harry.

Le protocole et le questionnaire (Philippe Saviuc) ont été dimensionnés à partir des dossiers lyonnais (Corine Pulce, CAPTV Lyon). Ils ont été revus / validés par Robert Garnier (CAPTV Paris).

L'interrogation de la base ARIT a été réalisée par Jacques Manel (CAPTV Nancy) ; l'interrogation du Sicap a été réalisée par Philippe Saviuc.

Le recueil de données a été assuré par :

- Patrick Harry (Angers)
- Madame Castaigne (Bordeaux)
- Philippe Saviuc (Grenoble)
- Patrick Nisse (Lille)
- Anne Marie Patat (Lyon)
- Ingrid Blanc-Brisset (Marseille)
- Patricia Boltz (Nancy)
- Robert Garnier (Paris)
- Francis Grossenbacher (Reims)
- Alain Caubet (Rennes)
- Françoise Flesch (Strasbourg)
- Claudine Cabot (Toulouse)

La saisie, l'analyse et la rédaction du rapport ont été réalisées par Philippe Saviuc.

La recherche bibliographique a été assurée par Philippe Saviuc et Patrick Harry.

La plausibilité de certaines hypothèses mycologiques a été discutée avec Pierre-Arthur Moreau, MCU, Laboratoire de Botanique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Lille.

Validation

Ce rapport a été :

- relu par : Robert Garnier, Patrick Harry, Jacques Manel, Corine Pulce, Amandine Cochet
- validé le : 21/01/2008

Diffusion

CAP Angers, CAP Bordeaux, CAP Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CAP Reims, CAP Rennes, CAP Rouen, CAP Strasbourg, CAP Toulouse, MSA, Afssa, Afssaps, Afsset, InVS, DGS.

Disponible sur le site des centres antipoison et de toxicovigilance : <http://www.centres-antipoison.net/>

Sommaire

Résumé.....	4
1. Contexte et objectifs	6
2. Méthodes.....	6
3. Résultats	8
3.1. Délimitation du syndrome neurologique.....	8
3.2. Analyse descriptive	10
3.2.1. Répartition par centre	10
3.2.2. Distribution par année.....	10
3.2.3. Distribution mensuelle	11
3.2.4. Influence de la cuisson / la conservation des morilles.....	12
3.3. Description clinique des différents syndromes.....	13
3.3.1. Syndromes autres (ni digestifs, ni neurologiques).....	13
3.3.2. Syndromes digestif et neurologique	14
3.3.2.1. Age et sexe.....	14
3.3.2.2. Quantification de l'exposition.....	15
3.3.2.3. Délai d'apparition des symptômes	15
3.3.2.4. Durée d'évolution des symptômes	16
3.3.2.5. Signes digestifs, généraux et sensoriels	17
3.3.2.6. Signes neurologiques.....	17
4. Discussion	19
4.1. Rappel des principaux résultats.....	19
4.2. Limites de cette étude	20
4.3. Le syndrome neurologique.....	20
4.4. Revue de la littérature	21
4.5. Les espèces	22
4.6. Comment l'« émergence » de ce syndrome a-t-elle pu être différée ?.....	22
4.6.1. Etat de cuisson	23
4.6.2. Confusion avec une gyromitre	23
4.6.3. Rôle de l'alcool.....	23
4.6.4. Rôle d'une « allergie »	24
4.7. Les autres hypothèses	24
4.7.1. Contamination extrinsèque (micromycète, xénobiotique)	24
4.7.2. Paramètres liés au champignon	25
4.7.3. Présence d'une toxine	25
5. Recommandations	26
6. Conclusion	26
7. Références	27
Annexe 1. Morille, morillon, verpe et gyromitre.	29
1. Mycologie.....	29
2. Toxicologie.....	29
Annexe 2. Feuille de recueil.....	30
Annexe 3. Masque de saisie.	31
Annexe 4. Résumé des cas d'intoxication	32
1. Syndrome neurologique sans signe digestif (42 cas, 24 dossiers)	32
2. Syndrome neurologique avec signes digestifs (87 cas, 56 dossiers).....	34

Résumé

Durant le printemps 2006, le centre antipoison d'Angers a repéré, à 2 occasions, des cas d'intoxication par des morilles se traduisant par des signes neurologiques. Deux articles parus dans des revues mycologiques allemande (1962) et espagnole (2003) et rapportant plusieurs observations semblables ont été repérés. Lors du congrès 2007 de l'EAPCCT à Athènes, l'équipe du CAP de Munich rapportait 6 autres cas.

Une étude rétrospective a été conduite sur la période 1975-2007. L'interrogation des bases de données des CAPTV a permis de sélectionner des dossiers d'intoxications par morille (dossiers « cas » comportant « morille » ou « *Morchella* » comme agent et une symptomatologie avérée), de renseigner une feuille de recueil, et de décrire ce syndrome. L'analyse a porté sur les dossiers dont l'imputabilité était au moins « possible ».

L'interrogation a permis de sélectionner 209 dossiers (correspondant à 301 intoxiqués), parmi lesquels 197 avaient une imputabilité au moins possible (286 intoxiqués).

Dans 80 dossiers (129 intoxiqués), un syndrome neurologique était présent (40%) ; les autres correspondaient majoritairement à un syndrome digestif isolé (109 dossiers, 146 intoxiqués).

Le syndrome digestif peut se définir par l'apparition de troubles digestifs isolés (nausées, vomissements, douleurs digestives, diarrhées) dans un délai médian de 5 heures, régressant en 13,5 heures environ.

Le syndrome neurologique peut se définir cliniquement par l'apparition après un délai médian de 12 heures de tremblements (53%), vertiges / ébriété (53%) et troubles de l'équilibre / ataxie (21%) plus ou moins intriqués. Des troubles oculaires très polymorphes sont présents dans 34 cas (myosis, mydriase, nystagmus, vision floue, diplopie, diminution de l'acuité visuelle, mouvements anormaux, phosphène / éblouissement, troubles de l'accommodation, de la vision latérale ou troubles visuels non spécifiés). Ce syndrome est spontanément résolutif en 12 heures environ. La résolution rapide des symptômes milite pour une atteinte fonctionnelle, cérébelleuse et du tronc cérébral.

La proportion des cas de syndrome neurologique (environ 40% des intoxications par morilles) est globalement bien répartie selon l'année et le mois. Le premier cas de cette série remonte à 1976. Le nombre annuel de cas avec syndrome neurologique augmente depuis 2000, parallèlement au nombre d'intoxications par morille, et au nombre d'intoxications par champignon.

Parmi les éléments associés au syndrome neurologique :

- l'espèce responsable est quasi systématiquement une morille ; cependant dans 2 dossiers un morillon est impliqué, et c'est la seule espèce suspectée dans un dossier ;
- dans la quasi totalité des dossiers renseignés pour cet item (93,2%), il s'agit d'une espèce fraîchement ramassée ; dans un dossier les morilles proviennent d'une conserve ; dans 2 dossiers, il s'agit de morilles conservées séchées ;
- le manque ou l'insuffisance de cuisson est mentionné dans la moitié des dossiers (46,0%), quasiment autant que lors d'un syndrome digestif (54,9%, $p = 0,28$). Dans 16 dossiers les champignons ont donc été considérés comme « bien cuits » ; le défaut de cuisson n'apparaît pas dans cette série, être une condition *sine qua non* à la survenue d'un syndrome neurologique ; la toxine n'est pas (ou peu) thermolabile ;
- l'ingestion d'une grande quantité de morilles (35,9% des dossiers) est par comparaison avec le syndrome digestif significativement plus fréquente ($p=0,001$).

Parmi les hypothèses pouvant expliquer la survenue de ce syndrome, la consommation de morilles crues ou peu cuites, la confusion avec une gyromitre, les rôles éventuels des hémolysines, d'une interaction en particulier avec l'éthanol ou d'une hypothétique allergie n'ont pas pu être retenus dans cette série. Une contamination extrinsèque par un microorganisme ou un xénobiotique est peu probable ; elle n'a pas été éliminée formellement.

Par contre, le rôle d'une grande quantité ingérée dans la survenue du syndrome neurologique, hypothèse soulevée par ailleurs, apparaît probable. Dans quelques dossiers, il est fait mention d'une

consommation différée, sans conservation optimale des champignons : cette hypothèse est à vérifier. Le principe actif est à ce jour inconnu.

Parmi les recommandations pouvant être proposées, une investigation complémentaire serait à réaliser, avant toute tentative d'isolation d'une toxine, sous la forme d'un recueil prospectif ciblé sur les facteurs qui pourraient concourir à la présence d'une toxine / à l'expression de sa toxicité (rôle de la cuisson, de la quantité ingérée, de la latence avant consommation...). Cette étape est susceptible de pouvoir guider l'expérimentation ultérieure.

Dans l'attente, un message destiné au grand public peut être produit, l'informant de l'existence de ce nouveau risque notamment lors de la consommation d'une grande quantité de morilles, et rappelant les précautions de cueillette (espèce en bon état, propre à la consommation) et de préparation (qualité de la conservation, cuisson suffisante).

1. Contexte et objectifs

Les morilles sont des espèces comestibles très réputées dont la consommation est considérée comme sans risque à condition qu'elles soient suffisamment cuites. « Morille » est le nom vernaculaire des espèces du genre *Morchella*, mais des espèces de genres morphologiquement proches sont parfois prises pour des morilles (Annexe 1).

La toxicité des espèces consommées crues ou insuffisamment cuites est reliée à la présence d'hémolysines thermolabiles, et se manifeste par la survenue de troubles digestifs isolés [1]. Un autre risque de la consommation de morilles est en rapport avec la possibilité de les confondre avec des gyromitres (Annexe 1).

En 2006, le centre antipoison d'Angers a repéré, à deux occasions, une intoxication par des morilles caractérisée par l'apparition de signes neurologiques, ce qui a fait l'objet d'une communication au 45^e congrès de la Société de toxicologie clinique en 2007 à Bordeaux [2]. Deux articles parus dans des revues mycologiques allemande en 1962 [3] et espagnole en 2003 [4] ont par ailleurs été repérés. Lors du 27^e congrès de l'association européenne des centres antipoison (EAPCCT) en 2007 à Athènes, l'équipe du centre antipoison de Munich rapportait 6 autres cas [5].

L'objectif de ce travail est d'identifier à partir de l'interrogation des différentes bases de données des centres antipoison et de toxicovigilance français, des cas d'intoxication par morilles compatibles et de décrire ce nouveau syndrome.

2. Méthodes

Il s'agit d'un recueil rétrospectif qui, à partir des données disponibles, devait permettre :

- sur la période 1975-2007 ;
- dans les bases de données suivantes :
 - o ancienne base de l'Association de recherche et d'information en toxicologie (ARIT) pour les centres de Angers, Grenoble, Lyon, Marseille, Nancy, Paris, Reims, Rennes, Toulouse, en fonction entre 1975 et 1999 (extraction réalisée par J. Manel) ;
 - o base nationale des cas d'intoxication (BNCI) du système d'information des centres antipoison (SICAP) pour les centres de Angers, Lyon, Marseille, Nancy, Paris, Rennes, Toulouse en fonction depuis 2000 ;
 - o bases régionales pour les centres de Bordeaux, Lille et Strasbourg ;
- la sélection de numéros de dossiers « cas » comportant :
 - o les agents « morille » ou « *Morchella* » ;
 - o une symptomatologie avérée.

Les numéros de dossiers ont permis de sortir, dans chacun des centres antipoison et de toxicovigilance, les dossiers source et de renseigner une fiche de recueil spécifique (Annexe 2) ou d'adresser directement pour traitement une copie des dossiers papier. Les fiches complétées et/ou les copies de dossiers ont été expédiées par fax, courriel ou courrier au CTV de Grenoble.

Les dossiers qui ne concernaient pas un cas d'intoxication (correspondant à une exposition asymptomatique, à une demande d'information ou de prévention) ont été exclus.

Les données ont été saisies dans Access[®] (Microsoft) sous forme d'un enregistrement « dossier » (= foyer de cas groupés) auquel étaient reliés un ou plusieurs enregistrements « cas » (Annexe 3) et analysées avec Stata[®] (StataCorp).

Pour les besoins de l'analyse :

- les cas d'intoxication ont été séparés selon la présence :
 - o de *signes neurologiques « isolées »* ; ce groupe est caractérisé par l'absence de troubles digestifs, et la présence d'un certain nombre de signes neurologiques comme vertiges, tremblements, troubles de l'équilibre / ataxie... N'ont pas été considérés comme « classant » les signes neuromusculaires suivants :

- ceux correspondants à d'éventuelles conséquences d'une déshydratation (douleurs musculaires, paresthésies) parfois retrouvés lors de syndromes gastro-intestinaux banals (résinoïdiens) ;
 - une céphalée, qui peut accompagner des efforts de vomissements ;
 - des signes pouvant être reliés à un effet neurovégétatif cholinergique (myosis) ou anticholinergique (mydriase, troubles de l'accommodation) ;
- ces signes sont néanmoins décrits par la suite ;
- de *signes digestifs* « isolés » : ce groupe est caractérisé par la présence de signes digestifs associés à tout autre signe sauf les signes neurologiques définissant le groupe « signes neurologiques isolés » ;
 - d'une association dans le même dossier de *signes digestifs* et de *signes neurologiques* ;
 - de *signes cliniques* « autres », ni digestifs et ni neurologiques ;
- les quantités de morilles ingérées ont été classées en « minime », « petite », « moyenne » et « grande » ; aucune précision supplémentaire n'a pu être obtenue dans cette étude rétrospective ;
 - l'analyse de l'imputabilité s'est bornée à séparer les cas d'intoxication d'imputabilité au moins « possible » des cas d'imputabilité « douteuse » ou « nulle » selon les principes de la méthode française d'imputabilité utilisée en pharmacovigilance [6], sur la base d'une chronologie jugée compatible (symptomatologie postérieure à l'exposition, délai ingestion – premier signe compris entre quelques minutes et 48 heures), et d'une sémiologie non incompatible (absence d'une autre explication patente) ; l'imputabilité a été établie au niveau du dossier. Ce délai de 48 heures a été jugé compatible avec la cinétique des premiers cas décrits (délai de 1 à quelques heures).

Les indicateurs statistiques retenus sont la médiane et les 25^e et 75^e percentiles compte tenu de la distribution des variables quantitatives et du peu de spécificité des définitions et de l'imputabilité retenues. Ces indicateurs sont peu sensibles aux valeurs extrêmes. Les comparaisons ont été testées à l'aide de tests non paramétriques : Chi2 (ou test exact de Fisher si nécessaire), tests de Mann-Whitney et de Kruskal-Wallis.

3. Résultats

L'interrogation a permis de sélectionner 209 dossiers (correspondant à 301 intoxiqués), parmi lesquels 12 avaient une imputabilité douteuse ou nulle : ils sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1. Résumé des dossiers d'imputabilité douteuse ou nulle.

Num	Age	Délai	Clinique
12	65 a	6 h	éruption cutanée
	60 a	6 h	hépatite, vertiges
34	70 a	4 h	nécrose gastrique
36	30 m	3 h	hyperthermie 40°C, vomissements
41	40 a	6 h	hépatite (transaminases à 10 N)
44	80 a	4 j	insuffisance rénale fébrile avec nausées et vomissements
69	-	-	éruption cutanée isolée
85	-	-	irritation digestive, avec douleur buccale, de la langue et rétrosternale
86	28 a	-	syndrome grippal typique et complet
162	60 a	-	amaigrissement depuis plusieurs mois rapporté à la consommation de morilles
167	-	5 h	douleur oropharyngée et « sous le bras »
169	64 a	8 h	hépatite
189	-	-	douleur isolée de la nuque

Parmi ces 12 dossiers, 3 cas d'hépatite (délais d'apparition des premiers signes de 6 heures, 6 heures et 8 heures) et un autre d'insuffisance rénale (délai de 4 jours) pouvaient faire évoquer une confusion avec un syndrome gyromitrien (ou une étiologie intercurrente).

L'analyse est par la suite limitée aux 197 dossiers d'imputabilité « possible » (correspondant à 286 intoxiqués).

La première partie de l'analyse (§ 3.1 et 3.2) a été conduite sur les « dossiers », et la seconde sur les patients (§ 3.3)

3.1. Délimitation du syndrome neurologique

Pour permettre l'authentification du nouveau syndrome d'intoxication par morilles, les 197 dossiers d'intoxication d'imputabilité au moins « possible » ont été classés dans un premier temps selon les 4 groupes déjà définis :

- des signes digestifs isolés ;
- des signes neurologiques isolés ;
- une association de signes digestifs et neurologiques ;
- des signes autres que digestifs ou neurologiques.

Cette répartition figure tableau 2.

Tableau 2. Répartition des dossiers selon les groupes de signes cliniques.

Groupements de symptômes	n	%
signes digestifs isolés	109	55,3
signes digestifs et neurologiques	56	28,4
signes neurologiques isolés	24	12,2
signes autres	8	4,1
Total	197	100,0

La présence de céphalées (chez 31 intoxiqués) pouvant être reliée à des efforts de vomissements n'a pas été retenue pour ce classement.

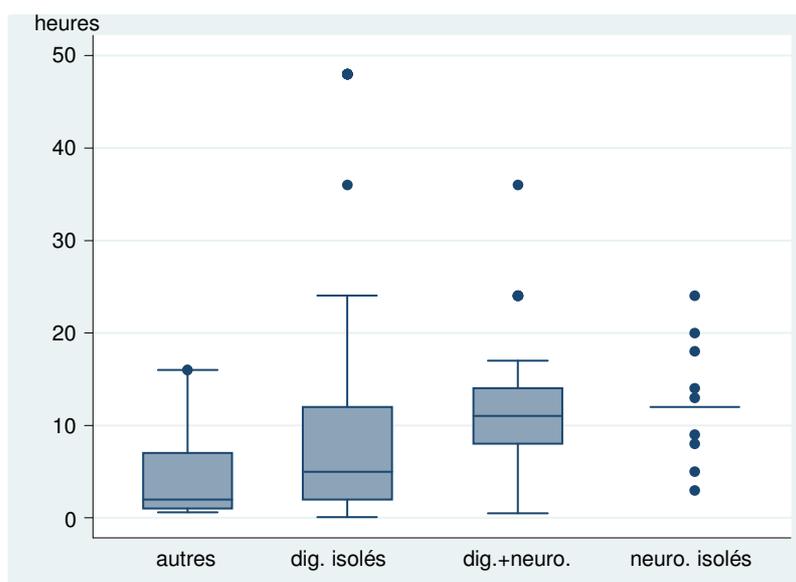
Le délai d'apparition des premiers signes a été relevé dans chaque dossier. Quand le dossier

comportait plusieurs intoxiqués, c'est le délai le plus court qui a été retenu. Les délais ont été précisés dans 181 dossiers (91,9%) ; ils sont détaillés tableau 3 et leurs distributions sont illustrées figure 1.

Tableau 3. Délai d'apparition des premiers symptômes selon les 4 groupes.

Groupements de symptômes	n	Délai (heure)			
		min-max	25 ^e percentile	médiane	75 ^e percentile
signes digestifs isolés	104	0,08 - 48	2	5	12
signes digestifs et neurologiques	49	0,5 - 36	8	11	14
signes neurologiques isolés	21	3 - 24	12	12	12,5
signes autres	7	0,6 - 16	1	2	7
Total	181	0,08 - 48	3	9	12,5

Figure 1. Distribution des délais ingestion-symptômes selon les 4 groupes de signes (box-plot).



Les médianes des délais d'apparition des premiers signes sont significativement différentes (test de Kruskal-Wallis, $p=0,001$). Il n'existe pas de différence significative entre les médianes des groupes « signes digestifs + neurologiques » (médiane 11) et « signes neurologiques isolés » (médiane 12 ; $p=0,27$), ce qui autorise le regroupement de ces 2 entités. Deux syndromes peuvent être ainsi séparés (tableau 4).

Tableau 4. Délai d'apparition des premiers signes selon les 2 syndromes.

Groupements de symptômes	n	Délai (heure)			
		min-max	25 ^e percentile	médiane	75 ^e percentile
syndrome digestif isolé	104	0,08 - 48	2	5	12
syndrome neurologique	70	0,5 - 36	9	12	13,25

Ainsi, le délai ingestion - premiers signes est significativement différent ($p=0,001$) - 2 fois plus long -, et plus homogène (différence interquartile de 4,25 heures versus 10 heures) dès lors que des signes neurologiques sont présents.

Ces arguments temporels militent en faveur de l'existence d'un syndrome neurotoxique autonome ; en particulier, ce syndrome n'est pas le prolongement du syndrome digestif isolé.

Ce syndrome neurologique représente 40% des cas d'intoxication par morilles dont l'imputabilité est au moins « possible ».

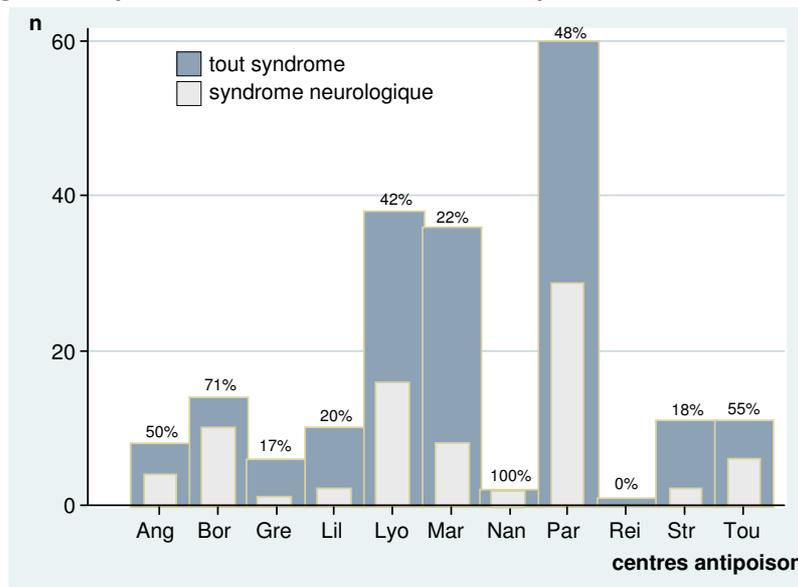
3.2. Analyse descriptive

3.2.1. Répartition par centre

Trois CAPTV regroupent plus de 2/3 des intoxications par morilles par un effet de taille de centre (Paris, Lyon, Marseille), cf. figure 2.

Parmi les intoxications par morilles la proportion des cas avec syndrome neurologique varie d'un centre à l'autre de 16,7% à 71% (médiane 42,1%). Au-delà d'une fluctuation aléatoire, cette apparente variabilité semble traduire, sans qu'il soit possible de tester cette hypothèse, une prédominance ouest / sud ouest, puisque dans les CAPTV d'Angers, de Toulouse et surtout de Bordeaux, cette proportion atteint ou dépasse les 50% (du fait d'effectif faible, le CAPTV de Nancy n'a pas été ici pris en compte). Aucun cas d'intoxication n'a été recensé à Rennes.

Figure 2. Répartition des dossiers d'intoxication par morilles selon les CAP.



3.2.2. Distribution par année

La répartition des dossiers par année (figure 3) semble montrer une apparente recrudescence des cas depuis 1996.

Figure 3. Répartition des dossiers d'intoxication par morilles selon l'année.

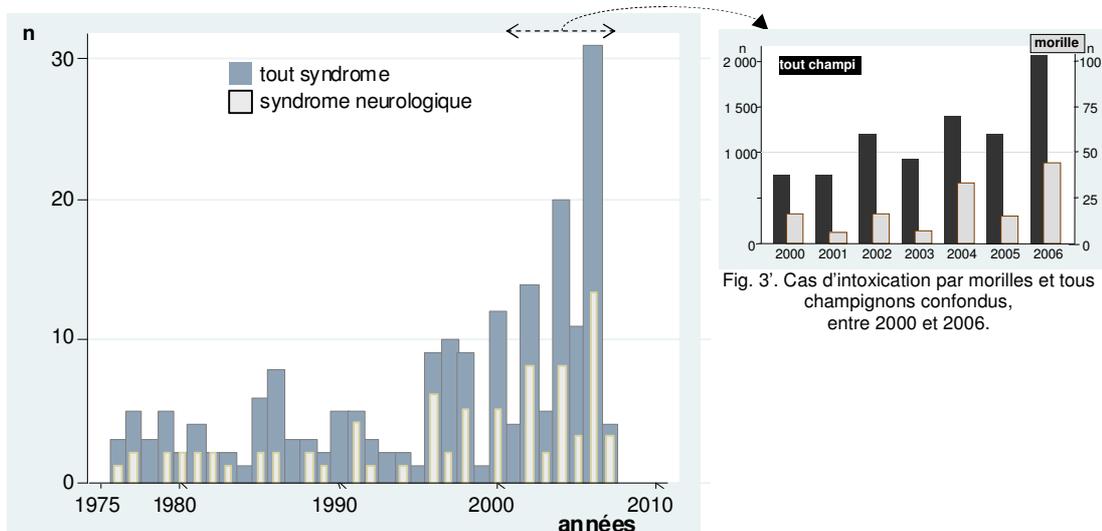


Fig. 3'. Cas d'intoxication par morilles et tous champignons confondus, entre 2000 et 2006.

Cette observation est à minimiser du fait des modalités d'acquisition des données qui ont varié au cours du temps :

- jusqu'en 2000, les données étaient saisies pour la majorité des centres dans le système d'information (SI) de l'ARIT, mais les dossiers les plus anciens (période 1975-1987) n'ont pas pu être retrouvés dans plusieurs centres, ces dossiers pouvant avoir été détruits selon les procédures d'archivage propres à chacun des CHU (archivage limité aux 20 dernières années par exemple) ;
- dans d'autres centres, le SI n'a pas été maintenu au delà du passage de l'an 2000, et l'interrogation sur les anciens dossiers n'a pas pu être réalisée ;
- 3 centres antipoison ont interrompu leur activité en 1998 ;
- durant la période 2000-2001 correspondant à la mise en place de l'actuel SI, au moins 2 centres ont traversé une période de rupture du stockage de leurs données.

On peut considérer que le système de recueil des données est robuste depuis 2001. Durant cette période, une augmentation du nombre de dossiers d'intoxication par morilles est manifeste, reflétant en grande partie l'augmentation des cas d'intoxication notifiés, tous champignons confondus (figure 3'). Une part importante de la fluctuation (une année sur deux) dépend probablement de l'importance annuelle de la poussée fongique, ce qui ne pourrait être qu'indirectement approché à partir de paramètres météorologiques.

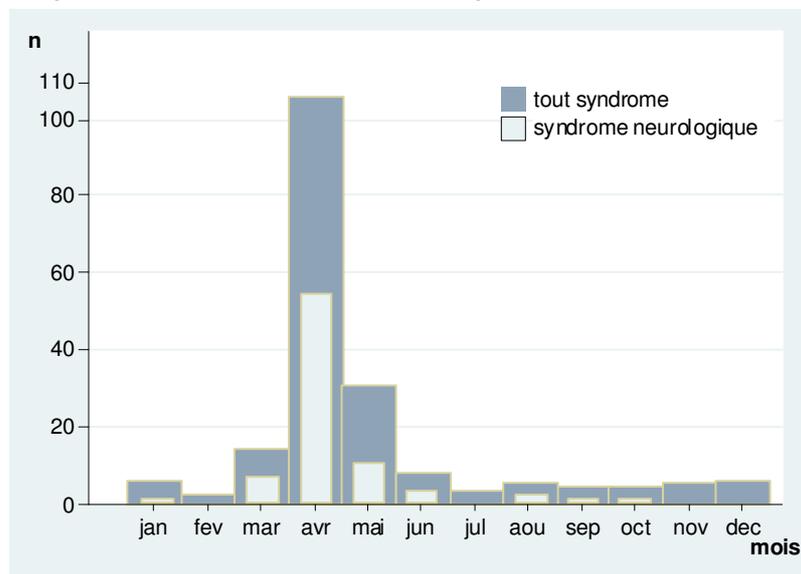
La proportion des syndromes neurologiques, au-delà des fluctuations aléatoires, apparaît relativement homogène d'une année à l'autre.

Le premier cas de syndrome neurologique remonte à 1976.

3.2.3. Distribution mensuelle

La distribution mensuelle des intoxications recueillies sur une trentaine d'années montre la grande fréquence printanière (près de 80% entre mars et mai) en particulier du mois d'avril (plus de la moitié des dossiers des intoxications), ce qui correspond à la période de pousse des morilles (figure 4).

Figure 4. Répartition des dossiers d'intoxication par morilles selon le mois de l'année.



La proportion des cas de syndrome neurologique parmi les dossiers d'intoxication par morilles est relativement uniforme selon le mois et l'année, comprise entre un quart et la moitié des dossiers. Les cas survenant entre juillet et février, sous réserve qu'ils correspondent réellement à une intoxication par morilles, valident de façon indirecte la possibilité d'apparition de ce syndrome à partir de la consommation d'espèces non fraîches (congelées) ou achetées dans le commerce et provenant d'un autre pays.

3.2.4. Influence de la cuisson / la conservation des morilles

L'origine des morilles (spécimens fraîchement ramassés ou achetés dans un commerce), les conditions de stockage et de préparation (consommation crue ou non) sont connues dans 150 dossiers (soit 76,4% des dossiers). Ces paramètres sont répartis par syndrome tableau 5.

Tableau 5. Etat de fraîcheur, de conservation et de cuisson des morilles selon les syndromes.

Etats des morilles	Syndromes			Total (n=197)	
	autre (n=8)	digestif (n=109)	neurologique (n=80)		
Cuisson /conservation					
total syndrome	(1)	8	109	80	197
frais					
bien cuit	(2)	-	16	16	32
peu cuit	(3)	1	24	13	38
cru	(4)	2	8	2	12
ne sait pas	(5)	1	13	10	24
séché					
non cru	(6)	-	10	2	10
cru	(7)	-	4	-	4
consERVE	(8)	-	-	1	1
congélation	(9)	-	1	-	1
ne sait pas		1	14	11	26
total renseigné		5	90	55	150
Cuit / peu cuit					
total connu	(10 =2+3+4+6+7)	3	62	33	124
total peu cuit / cru	(11 =3+4+7)	3	36	15	54
% connu	(11/10)	100,0	58,1	45,5	44,4
% syndrome	(11/1)	37,5	33,0	18,8	27,9
Frais					
total connu	(12 =2+3+4+5+6+7+8+9)	4	76	44	124
total frais	(13 =2+3+4+5)	4	61	41	108
% connu	(13/12)	100,0	80,3	93,2	87,1
% syndrome	(13/1)	50,0	56,0	51,3	54,8

Pour ce qui concerne le syndrome neurologique, il s'agit :

- pour l'essentiel de morilles consommées crues ou cuites ;
- dans 1 dossier de morilles issues de conserves (3 intoxiqués) ;
- dans 2 dossiers de morilles réhydratées et cuisinées après dessiccation.

La fréquence de la consommation de morilles crues ou peu cuites était plutôt moindre lors d'un syndrome neurologique, que cette consommation soit rapportée à l'ensemble des dossiers renseignés et connus (45,5% versus 58,1% lors d'un syndrome digestif ; $p=0,28$) ou à la totalité des syndromes (18,0% versus 33,0% lors d'un syndrome digestif ; $p=0,03$).

La consommation plus importante de spécimens frais lors d'un syndrome neurologique apparaît être significative ; elle est quasi exclusive quand elle est rapportée à l'ensemble des items renseignés (93,2% versus 80,3% lors d'un syndrome digestif ; $p=0,01$), ce qui n'est pas vérifié quand elle est rapportée à l'ensemble des syndromes (51,3% versus 56,0% lors d'un syndrome digestif ; $p=0,77$).

Le délai écoulé entre la cueillette des champignons et leur consommation n'est pas une information habituellement recueillie. Cependant, dans 5 dossiers, il est précisé qu'un délai de l'ordre de 2 à 3 jours s'est écoulé entre la cueillette et la consommation ; dans 2 de ces dossiers, il est mentionné un défaut de conservation (à l'air libre et dans un sac plastique). Dans 2 dossiers la même cueillette a été consommée immédiatement par une famille, sans conséquence, alors que l'ingestion différée de 48 heures par une autre famille a été suivie de l'apparition de signes neurologiques.

Certaines caractéristiques du dossier d'intoxication (espèces, identification, origine, évocation de l'éventualité d'un syndrome gyromitrien, présence de consommateurs asymptomatiques et prise

concomitante d'alcool) sont réparties selon le syndrome, tableau 6.

Tableau 6. Répartition de certaines caractéristiques des cas d'intoxication.

	% de réponse	syndrome digestif (n=109)	syndrome neurologique (n=80)	tout syndrome (n=197)	p*
Espèces déclarées consommées					
nombre total d'espèces relevées	100,0	113	86	207	
morille		109	79	206	0,42
morillon		2	2	4	0,99
Identification	3,0	4	2	7	0,99
Evocation gyromitre	8,1	4	11	16	0,02
Origine (% et nombre de réponses)					
marché ou commerce		6	4	10	0,42
sauvage		2	6	8	0,20
restaurant		4	0	5	0,16
Autre consommateur asymptotique**		18	11	29	0,84
Prise concomitante d'alcool	0,5	0	2	2	0,15

* test (Chi2) de la comparaison entre syndromes digestif et neurologique.

** nombre de dossiers avec un ou plusieurs consommateurs asymptotiques.

Une identification mycologique n'a été réalisée qu'à 7 reprises, 2 fois en présence d'un syndrome neurologique. L'espèce suspectée est quasi systématiquement une morille ; cependant dans 4 dossiers, la responsabilité d'un morillon est avancée, 2 fois quand un syndrome neurologique est présent, dont 1 fois comme unique espèce. Dans 16 dossiers, la possibilité qu'une confusion avec une gyromitre puisse être à l'origine de la symptomatologie a été évoquée, plus fréquemment quand un syndrome neurologique était présent (p=0,02).

L'origine (restaurant, cueillette, marché ou commerce) a été mentionnée dans 23 dossiers. Les spécimens provenaient d'un marché ou d'un commerce dans 10 dossiers dont 4 lorsqu'un syndrome neurologique était présent ; les champignons avaient été consommés dans un restaurant dans 5 dossiers, jamais quand un syndrome neurologique était présent.

Une prise d'alcool a été mentionnée dans seulement 2 dossiers, et la présence concomitante de consommateurs asymptotiques dans 29 dossiers.

3.3. Description clinique des différents syndromes

Cette 2^e partie de l'analyse a été conduite sur les 286 patients intoxiqués dont le dossier avait une imputabilité au moins possible. Ils se répartissent en 129 patients présentant un syndrome neurologique isolé ou associé à des troubles digestifs, 146 patients présentant un syndrome digestif sans signes neurologiques et 11 patients présentant un syndrome autre. Les principaux groupes de symptômes présentés par ces patients sont résumés tableau 7.

Tableau 7. Répartition des signes présentés par les 286 intoxiqués.

	syndrome autre (n=11)	syndrome digestif (n=146)	syndrome neurologique (n=129)
Signes			
digestifs	2	146	87
neurologiques	0	0	129
neurosensoriels	1	3	42
généraux	6	32	47

3.3.1. Syndromes autres (ni digestifs, ni neurologiques)

Onze intoxiqués n'ont manifesté ni signes digestifs, ni les signes neurologiques retenus comme classant. Leurs principales caractéristiques sont résumées tableau 8.

Dans 4 de ces dossiers, l'hypothèse d'une allergie a été soulevée, sur la base d'éléments tels que prurit, urticaire ou œdème. La présence de 2 intoxiqués « allergiques » après un repas commun est

une limite à cette hypothèse.

Tableau 8. Résumé des cas présentant un syndrome autre (ni digestifs isolés, ni neurologiques).

Num	Date	Age	Quantité ¹	Délai	Clinique
52	15.04.04	-	moyenne	7 h	malaise isolé
54	01.01.05	72 a	petite	16 h	asthénie
74	16.04.06	1 a	minime	40 min	lèvres violettes, mains froides
135	13.04.93	-	-	24 h	malaise, myosis, troubles accommodation
143	29.04.96	-	-	12 h	asthénie isolée
180	24.12.00	-	-	1 h	prurit / allergie
		-	-	1 h	prurit récidivant / allergie
185	20.05.98	27 a	-	6 h	vomissements, diarrhée, urticaire, oedème, prurit / allergie
187	12.05.96	-	petite	2 h	céphalée
193	01.04.90	45 a	petite	30 min	sueurs
195	07.05.87	40 a	petite	-	nausées, oedème, tachycardie / allergie

3.3.2. Syndromes digestif et neurologique

275 intoxiqués ont eu un syndrome soit digestif (146), soit neurologique (129), d'imputabilité au moins « possible ».

3.3.2.1. Age et sexe

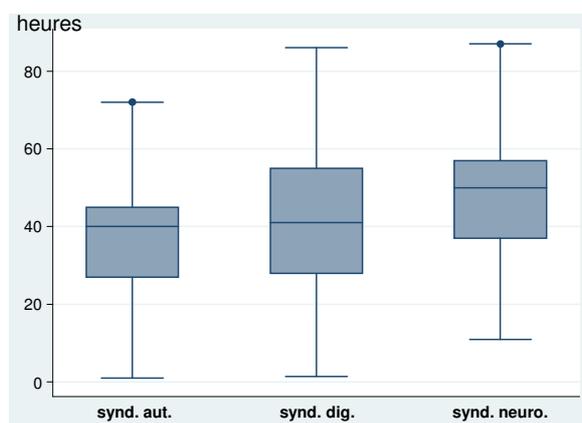
L'âge des intoxiqués est renseigné dans 62,9% des cas (tableau 9).

Tableau 9. Distribution de l'âge et du sexe des intoxiqués selon le syndrome.

	Syndromes		Total
	digestif	neurologique	
Age (ans)			
renseigné (n)	89	84	173
min-max	1,5-86	11-87	1,5-87
percentile 25	27,5	37	34
médiane	41	50	45
percentile 75	55,5	57	56,5
Sexe			
renseigné (n)	78	86	164
femme (%)	47,4	50,0	48,8

L'âge semble plus élevé chez les intoxiqués présentant un syndrome neurologique (médiane 50 ans, versus 41 ans pour le syndrome digestif), et plus homogène (différence interquartile de 20 ans versus 28 ans pour le syndrome digestif), avec un test de comparaison à la limite de la significativité ($p=0,06$, cf. figure 5).

Figure 5. Distribution des âges selon les syndromes (box-plot).



Le sexe (qui n'était pas demandé dans la feuille de recueil) a pu être renseigné dans 59,6% des cas ; le sexe ratio est proche de 1, quel que soit le syndrome ($p=0,76$).

3.3.2.2. Quantification de l'exposition

Une estimation de la quantité ingérée a pu être faite pour 122 intoxiqués (44,6%). La quantité de morilles ingérée a été estimée « grande » dans 5,8% des syndromes digestifs et dans 35,9% des syndromes neurologiques. Cette différence est significative ($p=0,001$), cf. tableau 10).

Tableau 10. Importance de la consommation de morilles selon les syndromes digestifs et neurologiques.

	Syndromes				Total	
	digestif (146)		neurologique (129)		(275)	
Quantité connue	69	(100%)	53	(100%)	122	(100%)
minimale	3	(4,4%)	0	(0%)	3	(2,5%)
petite	12	(17,4%)	2	(3,8%)	14	(11,5%)
moyenne	50	(72,5%)	32	(60,4%)	82	(67,2%)
grande	4	(5,8%)	19	(35,9%)	23	(19,9%)
Repas						
1	144		124		268	
2	2		3		5	
3 et plus	0		2		2	
Réadministration	3		2		5	

De la même façon, la répétition de repas de morilles (repas consécutifs) est plus fréquemment notée lorsqu'un syndrome neurologique est présent mais cette différence n'est pas significative ($p=0,25$). Enfin 2 intoxiqués ayant présenté un syndrome neurologique avaient déjà dans le passé expérimenté les mêmes signes après une ingestion de morilles (« réadministration » dans le tableau, selon la terminologie utilisée dans l'évaluation de l'imputabilité [6]).

3.3.2.3. Délai d'apparition des symptômes

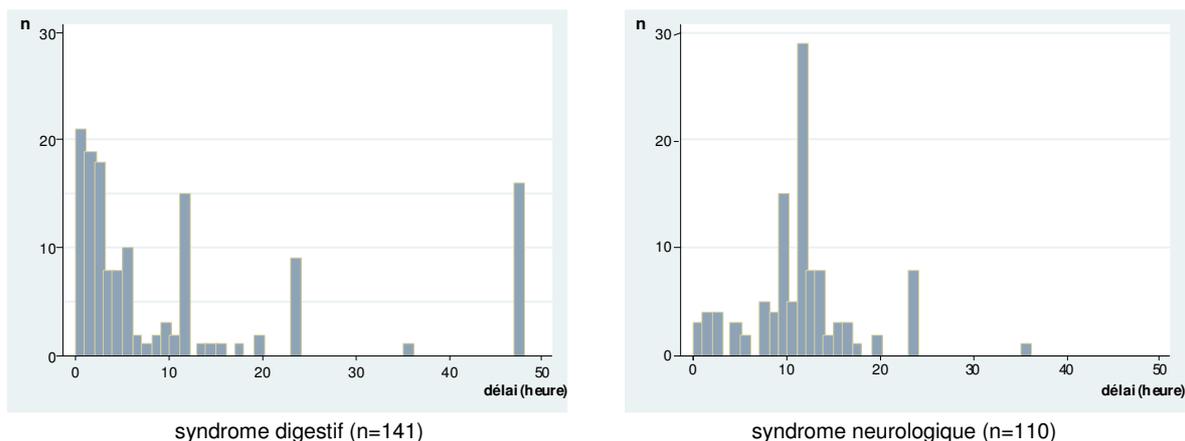
Les délais d'apparition des premiers symptômes renseignés pour 251 intoxiqués (91,3%) ont été regroupés par syndrome digestif et neurologique puis comparés (tableau 11). Les résultats sont superposables à l'analyse conduite à partir des dossiers (tableau 3) : délai médian de 12 h quand un syndrome neurologique est présent versus 5 h quand un syndrome digestif est présent ($p=0,001$), avec une dispersion bien moindre (différence interquartile de 4 h versus 10 h avec le syndrome digestif).

Tableau 11. Délai d'apparition des symptômes selon les syndromes digestif et neurologique.

	Syndromes		Total
	digestif	neurologique	
Délai			
renseignés (n)	141	110	251
min-max	0,08-48	0,5-36	0,08-48
percentile 25	2	10	3
médiane	5	12	10
percentile 75	12	14	13

L'histogramme des délais par syndrome illustre graphiquement cette différence (figure 6).

Figure 6. Histogramme des délais d'apparition des premiers symptômes selon le syndrome.



3.3.2.4. Durée d'évolution des symptômes

La durée d'évolution des symptômes a été renseignée chez seulement 79 intoxiqués (28,7%) ce qui rend toute interprétation délicate. Ces durées ont été regroupées par syndrome digestif et neurologique puis comparées (tableau 12).

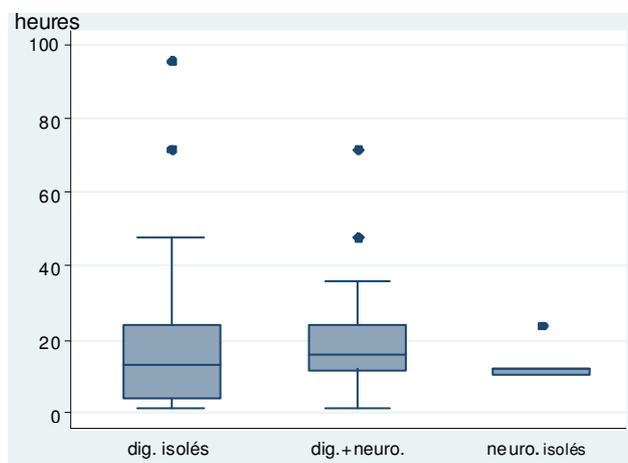
Tableau 12. Durée des symptômes selon les syndromes digestifs et neurologiques.

	Syndromes				Total
	digestif	digestif + neurologique	neurologique	total neurologique	
Durée					
renseignée (n)	38	27	14	41	81
min-max	1-96	1-72	11-24	1-72	1-96
percentile 25	4	12	11	11,5	11
médiane	13,5	16	12	12	13
percentile 75	24	24	15	24	24

Il n'existe pas de différence de durée d'évolution entre les syndromes digestif isolé et neurologique (médiane respective de 13,5 et 12 heures, $p=0,48$).

De même, il n'existe pas au sein des syndromes neurologiques de différence significative entre les durées médianes d'évolution selon la présence ou l'absence de signes digestifs ($p=0,10$), mais les effectifs sont petits. Par contre, dès lors que des troubles digestifs sont présents, la dispersion des durées d'évolution est plus grande (tableau 12, figure 7 : différence interquartile de 12 heures, versus 4 heures en l'absence de signes digestifs).

Figure 7. Distribution des durées d'évolution (box-plot).



3.3.2.5. Signes digestifs, généraux et sensoriels

Les signes cliniques sont répartis, dans le tableau 13, selon le syndrome digestif ou neurologique :

- des signes digestifs sont présents chez 87 intoxiqués présentant un syndrome neurologique (67,4% des syndromes neurologiques), les plus fréquents étant des nausées (38%), des vomissements (32,6%) et une diarrhée (25,6%) ;
- des signes généraux sont relevés chez 47 intoxiqués présentant un syndrome neurologique (36,4% des syndromes neurologiques versus 21,9% des syndromes digestifs, $p=0,03$), avec de façon significative une asthénie prononcée (12,4%) et des sueurs (9,3%) ;
- des signes neurosensoriels sont relevés chez 42 intoxiqués présentant un syndrome neurologique (dans 32,6% des syndromes neurologiques versus 2,1% des syndromes digestifs, $p=0,001$), avec de façon significative des paresthésies (7%), et des troubles de la vue (22,5%), ces derniers étant présents exclusivement avec le syndrome neurologique tel que précédemment défini .

Tableau 13. Répartition des signes digestifs, généraux et neurosensoriels selon les syndromes digestifs et neurologiques.

Signes	Syndromes				P	Total	
	digestif		neurologique			(n=275)	100%
	(n=146)	100%	(n=129)	100%			
	n	%	n	%		n	%
Signes digestifs							
diarrhée	62	42,5	33	25,6	0,004	95	34,5
digestif autre	-	-	2	1,6	0,22	2	0,7
douleur digestive	51	34,9	7	5,4	0,001	58	21,1
nausée	41	28,1	49	38,0	0,09	90	32,7
vomissement	87	59,6	42	32,6	0,001	129	46,9
Signes généraux							
asthénie	6	4,1	16	12,4	0,02	22	8,0
céphalée	13	8,9	17	13,2	0,63	30	10,9
courbatures	2	1,4	1	0,8	0,99	3	1,1
hyperthermie	7	4,8	4	3,1	0,55	11	4,0
hypothermie	-	-	3	2,3	0,10	3	1,1
malaise	6	4,1	9	7,0	0,43	15	5,5
sueurs	5	3,4	12	9,3	0,048	17	6,2
Signes neurosensoriels							
mydriase	-	-	2	1,6	0,22	2	0,7
myosis	1	0,7	3	2,3	0,34	4	1,5
paresthésies	2	1,4	9	7,0	0,03	11	4,0
trouble accommodation	-	-	2	1,6	0,22	2	0,7
autres troubles de la vue	-	-	29	22,5	0,001	29	10,5

3.3.2.6. Signes neurologiques

De la même façon, au sein même des syndromes neurologiques, la proportion des signes neurologiques et neurosensoriels a été examinée selon la présence ou l'absence de signes digestifs associés (tableau 14).

Sauf pour les vertiges (plus fréquents quand des signes digestifs sont présents) et les contractures musculaires (moins fréquents), il n'existe pas de différence significative dans la distribution des signes neurologiques quand des signes digestifs sont relevés.

Tableau 14. Répartition des signes neurologiques selon les syndromes digestifs et neurologiques.

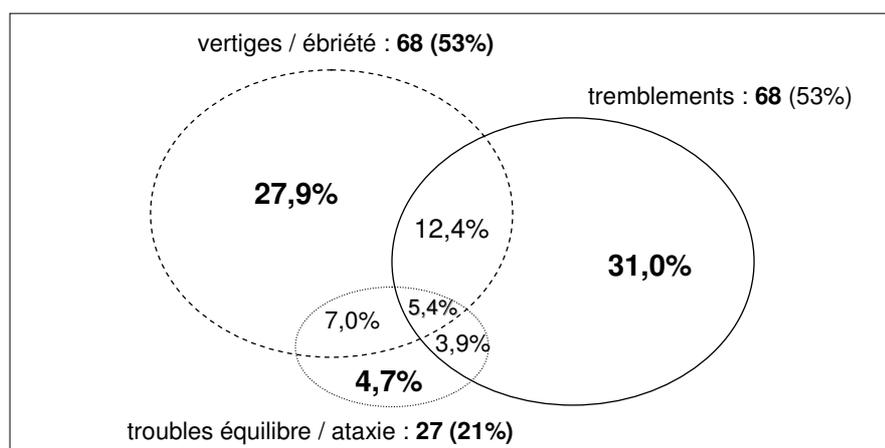
Signes	Syndromes				p	Total	
	neuro + digestif		neurologique			(n=129)	100%
	(n=87)	100%	(n=42)	100%			
n	%	n	%	n	%		
céphalée	11	12,6	6	14,3	0,79	17	13,2
vertiges	47	54,0	14	33,3	0,04	61	47,3
signes cérébelleux							
. tremblements	44	50,6	24	57,1	0,57	68	52,7
. ébriété	8	9,2	3	7,1	0,99	11	8,5
. troubles équilibre, ataxie	18	20,7	9	21,4	0,99	27	20,9
. dysarthrie	3	3,4	3	7,1	0,41	6	4,7
. trismus, contractures	1	1,1	7	16,7	0,002	8	6,2
troubles déglutition	0	0,0	2	4,8	0,11	2	1,6
sd. cérébelleux	2	2,3	0	0,0	0,99	2	1,6
signes oculaires							
. trouble accommodation	2	2,3	0	0,0	0,99	2	1,6
. myosis	2	2,3	1	2,4	0,99	3	2,3
. mydriase	0	0,0	2	4,8	0,11	2	1,6
. autre trouble de la vue	22	25,3	7	16,7	0,37	29	22,5
convulsions	0	0,0	1	2,4	0,33	1	0,8
hallucinations	0	0,0	2	4,8	0,11	2	1,6
paresthésies	4	4,6	5	11,9	0,15	9	7,0
sd. extrapyramidal	0	0,0	1	2,4	0,33	1	0,8
sd. pyramidal	0	0,0	1	2,4	0,33	1	0,8
somnolence, confusion	7	8,0	1	2,4	0,27	8	6,2

Ainsi, ce syndrome neurologique peut se définir cliniquement par l'apparition après un délai médian de 12 heures (étendue : 0,5-36 h ; 25^e percentile : 10 h ; 75^e percentile : 14 h) de :

- tremblements (53%) ;
- vertiges / ébriété (53%) ;
- troubles de l'équilibre / ataxie (21%).

L'intrication de ces différents signes peut être appréciée figure 6. Les pourcentages sont établis sur la base des 129 cas.

Figure 6. Intrication des principaux symptômes neurologiques (n=129).



L'un au moins des 3 groupes de symptômes, vertiges / ébriété (38 cas), tremblements (68 cas) et troubles de l'équilibre / ataxie (27 cas) est présent dans 119 cas, soit 92,2% des syndromes neurologiques.

Des signes oculaires sont présents dans 34 cas (soit 26,4%). Ils regroupent :

- des signes objectifs (myosis 3, mydriase 2, nystagmus 2) ;

- plus fréquemment des signes subjectifs : troubles de l'accommodation 2, vision floue 5, diplopie 7, diminution de l'acuité visuelle 2, mouvements anormaux 1, phosphène/éblouissement 1, troubles de la vision latérale 2, troubles visuels non spécifiés 6.

Dans cette série, 2 neurologues se sont à un moment ou un autre prononcés évoquant l'un une cérébellite, l'autre un syndrome cérébelleux ; ce syndrome cérébelleux était rapidement résolutif dans les 2 cas.

Parmi les commentaires figurant dans les dossiers source transmis, un certain nombre de symptômes ont été relevés, rassemblés ici avec un objectif de diagnostic topographique :

- note cochléo-vestibulaire :
 - o vertiges ;
 - o nystagmus, mouvements oculaires anormaux ;
 - o acouphènes, bourdonnements d'oreille ;
- note cérébelleuse :
 - o troubles de l'équilibre, épreuve de Romberg positive, instabilité à la position debout, astasie ;
 - o instabilité motrice, dysarthrie, voix chevrotante, difficulté à la marche ;
 - o tremblements, tremblements fins des extrémités, tremblements de repos ;
- note neuromusculaire :
 - o myoclonies, trémulations, contractures musculaires, raideur de la mâchoire, trismus, ankylose, faiblesse musculaire ;
- note corticale :
 - o agitation, excitation, convulsions, prostration, perte de connaissance, trouble de conscience ;
 - o paresthésies des mains.

La résolution des symptômes était obtenue dans un délai médian de 12 heures (étendue : 1-72 h ; 25^e percentile : 11,5 h ; 75^e percentile : 24 h).

Tous les cas d'intoxication avec syndrome neurologique sont résumés en Annexe 4 (Annexe 4.1 pour les syndromes sans signes digestifs ; Annexe 4.2 pour les syndromes avec signes digestifs).

4. Discussion

4.1. Rappel des principaux résultats.

A partir d'un signal émis par le CAPTV d'Angers, une étude rétrospective a été conduite sur la période 1975-2007 à partir des bases de données des CAPTV.

1. L'interrogation a permis de sélectionner 209 dossiers (correspondant à 301 intoxiqués), parmi lesquels 197 avaient une imputabilité au moins possible (288 intoxiqués). Dans 80 dossiers (129 intoxiqués), un syndrome neurologique était présent (40,6%) ; les autres correspondaient majoritairement à un syndrome digestif isolé (109 dossiers, 146 intoxiqués).
2. Entre le syndrome neurologique défini par la présence de vertiges, de tremblements, de troubles de l'équilibre et le syndrome digestif isolé (i.e. ne comportant pas ces signes neurologiques) :
 - o le délai d'apparition des premiers symptômes (connu dans 91,9% des dossiers) est significativement plus long quand le syndrome neurologique est présent (médiane de 12 heures versus 5 heures avec le syndrome digestif isolé, $p = 0,001$) ;
 - o ce délai est nettement moins dispersé : différence interquartile de 4,25 heures avec le syndrome neurologique versus 10 heures avec le syndrome digestif isolé.

Par ailleurs, au sein du syndrome neurologique, selon la présence ou non de signes digestifs :

- o il n'existe pas de différence de délai d'apparition des premiers symptômes (médiane respective de 11 et 12 heures) ;
- o il n'existe pas de différences importantes de distribution des signes neurologiques (sauf pour les vertiges et les contractures musculaires).

Ces éléments temporels et cliniques permettent de bien séparer le syndrome neurologique du syndrome digestif. Le syndrome neurologique n'est pas le prolongement du syndrome digestif ; il n'en constitue pas une forme grave.

3. Ce syndrome neurologique peut se définir cliniquement par l'apparition après un délai médian de 12 heures de tremblements (53%), vertiges / ébriété (53%) et troubles de l'équilibre / ataxie (21%) plus ou moins intriqués.
Des troubles oculaires très polymorphes étaient présents dans 34 cas de cette série (myosis, mydriase, nystagmus, vision floue, diplopie, diminution de l'acuité visuelle, mouvements anormaux, phosphène / éblouissement, troubles de l'accommodation, de la vision latérale et troubles visuels non spécifiés).
Ce syndrome est spontanément résolutif en 12 heures (médiane). La cinétique rapide d'évolution milite pour une atteinte fonctionnelle avec élimination rapide de la substance responsable.
4. La proportion des dossiers avec syndrome neurologique (40% des dossiers d'intoxication par morilles) est globalement bien répartie selon l'année et le mois. Le premier cas remonte à 1976. Le nombre annuel de cas signalés aux centres antipoison et de toxicovigilance et présentant un syndrome neurologique augmente depuis 2000, parallèlement au nombre annuel des intoxications par morilles et des intoxications par champignons.
5. Parmi les éléments associés au syndrome neurologique :
 - l'espèce responsable est quasi systématiquement une morille ; cependant dans 2 dossiers un morillon est impliqué ; c'est la seule espèce suspectée dans un dossier ;
 - dans la quasi totalité des dossiers renseignés pour cet item (93,2%), il s'agit d'une espèce fraîchement ramassée ; dans un dossier les morilles proviennent d'une conserve ; dans 2 dossiers, il s'agit de morilles conservées séchées ;
 - le manque ou l'insuffisance de cuisson est mentionné dans la moitié des dossiers (46,0%), presque aussi souvent que lors d'un syndrome digestif (54,9% ; $p = 0,37$). Dans 16 dossiers, les champignons ont donc été considérés comme « bien cuits » ; le défaut de cuisson n'apparaît pas dans cette série, être une condition *sine qua non* à la survenue d'un syndrome neurologique ; la toxine n'est pas (ou est peu) thermolabile ;
 - l'ingestion d'une grande quantité de morilles est, par comparaison avec le syndrome digestif (5,8%), significativement associée à la présence d'un syndrome neurologique (35,9% ; $p=0,001$).

4.2. Limites de cette étude

Elles tiennent à la sélection de dossiers anciens, pas toujours retrouvés, parfois détruits, et à une interrogation rétrospective recherchant des facteurs explicatifs parfois mal renseignés. Les interprétations notamment du rôle de l'importance de la cuisson, du rôle des quantités ingérées sont de ce fait délicates ; toute extrapolation doit rester prudente. Cette série représente néanmoins une bonne photographie de ce syndrome.

Le défaut d'identification des espèces en cause est une autre limite de cette étude ; une identification par un mycologue n'a été réalisée qu'à 7 reprises. Cette identification devrait à l'avenir être systématique chaque fois que des morilles sont suspectes d'avoir provoqué des troubles non digestifs.

4.3. Le syndrome neurologique

Ce syndrome est caractérisé pour l'essentiel par des vertiges / ébriété, troubles de l'équilibre / ataxie et vertiges. Ces troubles ont été rapprochés de ceux d'une imprégnation alcoolique aiguë à minima [3] : c'est de fait la comparaison mentionnée par certains intoxiqués. Des troubles neurosensoriels cutanés, auditifs et surtout visuels peuvent être associés. Ces symptômes ont par ailleurs fait rechercher et éliminer une intoxication par le monoxyde de carbone dans plus d'une dizaine de dossiers.

L'analyse des différents symptômes permet d'évoquer une atteinte essentiellement cérébelleuse, accompagnée de signes d'atteinte du tronc cérébral, alors que l'atteinte corticale est très modérée. Comme l'inclusion des cas a privilégié la sensibilité (au sens statistique), la présence d'un certain

nombre de symptômes (crise comitiale isolée par exemple) pourrait n'être que le fruit du hasard. La résolution rapide des symptômes plaide pour une atteinte fonctionnelle.

4.4. Revue de la littérature

L'expression de ce syndrome est conforme aux données de la littérature déjà citées [3-5]. Ces données sont résumées dans le tableau 15.

Tableau 15. Résumé des cas de la littérature (d'après [3-5]).

Nombre de patients	Age sexe	Quantité	Espèce	Délai	Signes neurologiques	Autres signes	Durée évolution	Année Réf.
6	-	3 kg / 7 convives	<i>Morchella esculenta</i>	# 12 h	vertiges (6)	vomissement (1)	-	1962 [3]
3	-	-	-	-	étourdissement, instabilité debout	hallucinations ?	-	2003 [4]
	40, F	600 g, frais	<i>Morchella conica</i>	10 h	ataxie trouble de la vision, mydriase	bouche sèche	20 h	
	63, F	250 g, frais, frits	<i>Morchella esculenta</i>	12 h	vertiges, ataxie tremblements trouble de la vision myosis		5 h	
	71, H							
6	67, F	frais	<i>Morchella esculenta</i>	10 h	vertiges, somnolence	nausée vomissement	-	2007 [5]
	67, H	250 g	<i>Morchella esculenta</i>	9,5 h	vertiges, ataxie Romberg + tremblements adiadococinésie incoordination motrice	nausée	24 h	
	F, 50			9h	ataxie, tremblements			

La publication de Piqueras (2003) rapporte la présence d'hallucinations [4]. L'apparition d'hallucinations a été retrouvée dans 2 cas de la série des CAPTV français.

Le poster de Pfab (2007) a été résumé ainsi par les auteurs : 6 patients ayant absorbé entre 250 et 600 g de morilles (*Morchella esculenta* ou *conica*) ont présenté dans un délai de 6 à 12 heures : ataxie / vertiges (6), myosis (2), mydriase (1) et diarrhée (2), résolutifs en moins de 24 heures. Il est fait mention de l'identification rétrospective au centre antipoison de Munich d'une dizaine d'autres cas dont certains présentant des vertiges, une ataxie et des troubles de la vision [5].

Recherche bibliographique complémentaire. Elle a permis de retrouver des cas d'intoxication analogue notamment à partir des rapports annuels d'activité suisses provenant du contrôle fédéral des champignons comestibles, des rapports d'activité de la North American Mycological Association (NAMA), auxquels s'ajoute un complément bibliographique espagnol.

Suisse. La première publication retrouvée date de 1956. Un médecin suisse a ramassé en mai 1953 environ 3 kilos de morilles qui furent préparées le lendemain (ébullition) et consommées en famille durant le déjeuner et le dîner. Environ 9 heures après, les parents ont ressenti d'importants vertiges. Le médecin pouvait à peine tenir debout, comme s'il était ivre. Les symptômes ont complètement disparu en 3 jours. Les enfants qui avaient mangé peu de morilles sont restés indemnes. Dans ce même article, il est fait mention d'un correspondant qui avait présenté plusieurs années auparavant, le lendemain matin suivant un repas abondant de morilles, une instabilité obligeant à garder le lit durant une journée. Un ouvrage datant de 1930 est aussi cité (Jacottet J. Die Pilze in der Natur. Bern 1930), dans lequel en Algérie une légère ivresse isolée et transitoire a été associée à la consommation de grandes quantités de morilles (vraisemblablement *Morchella conica*) [7].

Une analogie avec certains des signes neurologiques de l'intoxication par des amanites (Amanite panthère et tue-mouche) a été discutée dans cet article, attribuant les signes neurologiques à la présence de faibles traces de « pilzatropin » dont les effets seraient démasqués par une ingestion massive de morilles [7]. Cette hypothèse, soutenue à nouveau par le même auteur en 1960 [8], n'a plus été reprise.

Etats-Unis. Deux cas d'intoxication compatibles ont pu être retrouvés à partir de rapports annuels de la NAMA, sur internet [9]. Ils sont résumés dans le tableau 16.

Tableau 16. Résumé des cas des Etats-Unis (d'après [9]).

Nombre de patients	Préparation	Espèce	Délai	Signes cliniques	Durée	Année/Réf
1	8 exemplaires cuits	<i>Morchella</i> sp.	6 h	vomissements, sueurs céphalée ébriété de type alcoolique paresthésies des mains nervosité	-	2001 [9]
1	8-10 exemplaires cuits	<i>Morchella</i> sp.	4,5 h	nausées, vomissements diarrhées tremblements, douleurs et spasmes musculaires	24 h	2001 [9]

Espagne. La publication de Piqueras de 2003 dans un périodique mycologique espagnol [4] a été de fait précédée par une description plus détaillée, par le même auteur, de plusieurs cas dans le chapitre « Intoxications » d'un ouvrage régional sur les champignons [10], retrouvé par le CAPTV d'Angers. Quatre foyers d'intoxication, tous au nord de l'Espagne, sont résumés dans le tableau 10.

Tableau 17. Résumé des cas espagnols (d'après [10]).

Nombre de patients	Préparation	Espèce	Délai	Signes neurologiques	Durée	Lieu	Année
plusieurs	-	morilles fraîches	jour suivant	vertiges instabilité station debout	-	Pays basque	années 70
2 (sur 4 convives)	-	<i>Morchella esculenta</i> var. <i>vulgaris</i> et var. <i>rotunda</i>	jour suivant	tremblements incoordination motrice instabilité posturale sensation de vertiges	disparition le jour même	Asturies	mai 1991
2	bien cuite	<i>Morchella vulgaris</i>	-	instabilité à la marche avec déviation d'un côté sensation de vertiges tremblements des mains surtout	vertiges pendant plusieurs jours tremblements pendant plusieurs semaines	Cantabries	mars 1992
1 (sur 3 convives)	bouillie 1 heure	<i>Morchella</i> sp.	jour suivant	sensation de vertiges instabilité debout	2 jours	San Sebastian	1996

Dans tous les cas, il s'agissait de morilles fraîchement ramassées, sans relation apparente avec le degré de cuisson [10]. Dans un cas, les tremblements ont persisté durant plusieurs semaines.

4.5. Les espèces

Dans la série des 197 dossiers français, il s'agit le plus souvent de morilles au sens large (*Morchella* sp.), les noms d'espèce étant annoncés par l'appelant. De fait, l'identification mycologique n'a été réalisée que dans 2 dossiers avec syndrome neurologique. Cependant, des morillons (*Mitrophora semilibera*) sont présents dans 2 dossiers en particulier lyonnais, et comme seule espèce dans un dossier. Des verpes (*Verpa* sp.), espèces assez proches (annexe 1), pourraient être présentes : une incoordination motrice a été décrite 4 à 5 heures après leur consommation en grande quantité [11]. De plus, on ne peut pas formellement exclure dans cette série la présence de quelques authentiques cas d'intoxications par gyromitre de gravité minimale, d'autant plus que des céphalées associées à une hyperthermie ont parfois été notées.

4.6. Comment l'« émergence » de ce syndrome a-t-elle pu être différée ?

La possibilité d'être confronté à ces signes neurologiques transitoires après la consommation était aussi connue semble-t-il de longue date par quelques toxicologues de CAPTV. Du fait d'une incidence très faible (129 cas recensés par les centres antipoison et de toxicovigilance

français en 30 ans, parmi plusieurs dizaines de milliers d'intoxications par champignons), plusieurs tentatives d'explications ont pu être produites lors de la survenue d'une symptomatologie rare et atypique après une consommation de morilles. Les points qui suivent vont être détaillés :

- cuisson insuffisante / rôle des hémolysines ;
- confusion avec une gyromitre ;
- rôle de l'alcool ;
- rôle d'un phénomène allergique.

4.6.1. Etat de cuisson

Les morilles sont des champignons dont la valeur gastronomique n'est plus à établir. Cette comestibilité nécessite une cuisson suffisante, ce qui est connu de longue date. L'ingestion de spécimens crus ou le défaut de cuisson peuvent être suivie de l'apparition de troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs digestives, diarrhées...) [12], dans un délai mal précisé dans la littérature. Cette toxicité est traditionnellement attribuée à la présence d'hémolysines.

L'intoxication par morilles la plus spectaculaire est certainement celle survenue à Vancouver en 1992 et rapportée par Benjamin [1], à la suite de la consommation de morceaux de morilles crues dans une salade : un jeune chef cuisinier découvrant la saveur des champignons sauvages avait ainsi à l'occasion d'un banquet officiel provoqué l'intoxication de 77 des 483 convives. En pratique, tout accident survenant à la suite de la consommation de morilles fait très souvent émettre l'hypothèse d'un défaut de cuisson.

Les hémolysines sont des toxines thermolabiles, susceptibles de lyser les hématies directement en contact. Il existe une grande controverse dans la littérature notamment mycologique, quant à la possibilité de voir apparaître une hémolyse *in vivo* après une ingestion de morilles crues par exemple. Aucune publication affirmant cette hémolyse ne résiste à une analyse critique, et c'est le cas pour la publication de Fuste dans laquelle l'hémolyse entre très vraisemblablement dans le cadre d'un syndrome gyromitrien [13].

Le défaut de cuisson dans la survenue d'un syndrome neurologique (exemplaires ingérés crus ou mal cuits) a été pointé dans les publications de 1962 [3] et de 2003 [4]. Dans la série des CAPTV, parmi les 129 intoxiqués chez lesquels des signes neurologiques sont présents, ce renseignement n'a été obtenu que dans 33 dossiers : dans 16 d'entre eux, les champignons ont été ingérés « crus ou mal cuits », et dans 17 autres, les champignons ont été ingérés « bien cuits ». Dans les conditions de cette enquête rétrospective, l'état de cuisson n'apparaît pas être une condition *sine qua non* à l'apparition d'un syndrome neurologique. Cette information devrait être à l'avenir recherchée systématiquement.

4.6.2. Confusion avec une gyromitre

Un autre risque classique de la consommation de morilles est l'éventuelle confusion avec des gyromitres. Le syndrome gyromitrien est caractérisé par une céphalée, une hyperthermie, des convulsions, et pour les intoxications plus sévères par une hépatonéphrite et une hémolyse pouvant conduire au décès [1, 14]. La physiopathologie de ce syndrome est bien connue (cf. Annexe 1).

Mais malgré la connaissance de ces mécanismes, les circonstances précises de l'apparition de la toxicité ne sont pas tout à fait bien appréhendées [15, 16]. La gyromitre est fréquemment consommée en tant que telle par exemple sous le nom de morilles rouges dans le Vercors, par de nombreuses familles, le plus souvent sans conséquence. L'apparition sporadique d'une toxicité a de ce fait l'apparence d'un phénomène aléatoire.

De fait, toute symptomatologie non digestive survenant à la suite de la consommation de morilles fait soulever l'éventualité d'un syndrome gyromitrien et d'une confusion avec une gyromitre. Dans cette enquête, l'évocation d'un syndrome gyromitrien a été mentionnée 16 fois, 11 fois quand un syndrome neurologique était présent. Dans un certain nombre de dossiers, la présence de céphalées, d'une hyperthermie pouvait aussi logiquement faire évoquer ce syndrome.

4.6.3. Rôle de l'alcool

La notion d'un phénomène mêlant morilles, « allergie » et alcool est parfois mentionnée sur internet :

- "Morels should always be eaten cooked as raw may cause in some people such allergic reactions as dizziness and mild tremors when consumed at the same time as alcohol."
<http://www.innvista.com/health/foods/mushrooms/morel.htm> ;
- "Raw mushrooms can cause allergic reactions, and combining morels and alcohol can lead to dizziness and mild tremors in many people."
http://www.tastereport.com/food/Entries/2007/5/4_Taste_Report_-_Morel_Mushrooms_2.html.

Ces mentions, malgré leurs origines non vérifiables, montrent que le lien entre la consommation de morilles et la survenue de tremblements / vertiges avait été fait, même si les explications avancées (espèce consommée crue, absorption d'alcool, « allergie ») apparaissent erronées.

Pourtant, une interaction entre la consommation d'éthanol et de morilles a été publiée [17], et la possibilité d'un syndrome antabuse est parfois reprise [4]. Il a été argumenté que du fait de la grande fréquence de la consommation concomitante ou différée d'éthanol parallèlement à l'ingestion de morilles (comme de tout autre champignon), l'interaction n'était vraisemblablement que le fruit du hasard [1]. Cependant, un cas récent décrit dans le tableau 18 à partir du rapport d'activité de la NAMA de 2002 est compatible avec un syndrome antabuse [18].

Tableau 18. Morilles et syndrome antabuse (d'après [18]).

Nombre de patients	Préparation	Espèce	Délai	Signes cliniques	Durée	Année/ Réf
1	cuites avec alcool restaurant	<i>Morchella</i> sp.	1 h	vomissements, asthénie, céphalée incoordination motrice, vertiges hallucinations, désorientation sueurs, flush	-	2002 [18]

De toute manière, les signes du syndrome neurologique identifié et leur chronologie sont différents de ceux d'un syndrome antabuse. Dans la série de cas des CAPTV français, le rôle de l'alcool semble exclu (seulement 2 dossiers mentionne sa présence). Cette information pourrait être systématiquement recherchée dans une étude prospective.

4.6.4. Rôle d'une « allergie »

Lorsqu'une symptomatologie apparaît après la consommation de champignons réputés comestibles, quels qu'ils soient, l'évocation de phénomènes « allergiques », « idiosyncrasiques », propres à l'individu, est assez banale, notamment lorsqu'aucune explication satisfaisante n'est trouvée. Cette assertion est très exceptionnellement documentée, mais d'authentiques allergies sont décrites avec les champignons, notamment par voie orale avec *Boletus edulis* [19, 20]. Cette explication a été fréquemment avancée lorsque des signes apparaissent après l'ingestion de morilles cuites [21].

4.7. Les autres hypothèses

4.7.1. Contamination extrinsèque (micromycète, xénobiotique)

L'évocation d'une contamination par un xénobiotique ou un micro-organisme est aussi habituelle chaque fois qu'une intoxication survient alors que l'espèce supposée ingérée est comestible, une fois éliminée avec certitude ou une bonne probabilité la possibilité d'une confusion.

Micromycètes. Cette hypothèse avait été aussi évoquée et éliminée pour tenter d'expliquer la rhabdomyolyse survenue après la consommation de bidaou [22]. Mais à ce jour, on ne connaît pas de mycotoxine susceptible de reproduire les signes neurologiques identifiés dans cette série. Cette hypothèse de contamination par un micromycète peut être éliminée sur la base de l'examen macroscopique des espèces, en particulier sur le constat de l'absence de filaments mycéliens. Un examen au microscope optique permettrait d'éliminer plus objectivement cette hypothèse.

Dans une étude prospective, lors de la survenue d'une intoxication par morilles associant un syndrome neurologique, cet examen serait à envisager formellement.

Xénobiotiques. L'hypothèse d'une contamination par un xénobiotique a déjà été évoquée à plusieurs reprises lors d'intoxications par champignons sauvages [23], mais toujours sans recherche analytique de matière active. La présence de produits phytopharmaceutiques dans les champignons a été étudiée notamment dans la culture de champignons de couches (bénomyl dans la culture d'*Agaricus bisporus* [24]).

Les morilles poussant le long des bordures arborées de prés et dans des vergers, une telle contamination pourrait être envisagée. Dans cette enquête, une seule suspicion de contamination a été mentionnée (utilisation de glyphosate 3 semaines avant la cueillette).

Pourtant, la grande diversité des matières actives (et de leur toxicité) utilisées durant la période de 30 ans de la collecte de cas va à l'encontre du tableau neurologique relativement monomorphe présenté après l'ingestion de morilles. Cette information pourrait être relevée systématiquement lors d'un recueil prospectif (détails sur le lieu de la cueillette et son environnement).

4.7.2. Paramètres liés au champignon

L'importance de la quantité ingérée dans la survenue du syndrome neurologique a été soulevée par ailleurs [3, 4]. Dans cette enquête, le rôle d'une grande quantité ingérée apparaît être significatif lorsqu'un syndrome neurologique est présent, mais cet item n'est pas systématiquement renseigné. De plus, l'évaluation rétrospective de la quantité est restée assez subjective (minime, petite, moyenne et grande). Ce facteur mériterait d'être plus systématiquement et plus rigoureusement apprécié dans une étude prospective.

L'état des exemplaires au moment de la cueillette n'est jamais précisé ; de plus, les morilles peuvent garder longtemps une apparence acceptable, malgré un âge sur pied avancé. La durée et les conditions de conservation des spécimens ne sont pas des informations habituellement recueillies. Dans 5 dossiers, il est fait mention d'une consommation différée, sans conservation optimale (absence de réfrigération) des espèces. Dans 2 dossiers distincts, la même cueillette a été consommée immédiatement et sans conséquence, alors qu'une ingestion différée de quelques jours par d'autres consommateurs a été responsable de l'apparition de plusieurs cas de syndrome neurologique. Ce délai peut être un indicateur de l'état de conservation du champignon.

Ce constat permet de suggérer le rôle dans certains dossiers d'une détérioration des spécimens dans l'apparition des signes d'intoxication. A ce titre, un parallèle peut être fait avec l'intoxication par gyromitre qui partage avec le syndrome neurologique induit par les morilles, un caractère sporadique mal expliqué, comme le montre certaines observations (consommation d'une même cueillette de gyromitres immédiatement et sans conséquence par une famille, différée de 48 heures par une autre famille avec plusieurs intoxications [16]).

Par exemple, l'hypothèse d'un lien fort des gyromitrines avec des macromolécules pouvant conditionner leur libération peut être déduite à partir d'études mesurant les facteurs influant la disponibilité de la monométhyldiazine (MMH) : température de 120°C [25], hydrolyse acide [26]. Dans cette dernière étude mimant *in vitro* l'étape gastrique de la digestion (pH 1,2 ; durée de contact 2-5 h ; température 37°C), 10 à 30% de la MMH contenue dans les spécimens (frais, séchés ou en conserve) ont été libérés [26]. La dégradation du champignon à la suite d'un défaut de conservation pourrait être un facteur favorisant, en majorant la disponibilité de la MMH.

Les informations sur l'état des champignons, sur le délai écoulé entre la cueillette et la consommation et sur les conditions de la conservation devraient être recueillies dans une étude prospective, de façon à pouvoir tester ces hypothèses.

4.7.3. Présence d'une toxine

Le rôle éventuel d'une toxine (thermostable) reste à démontrer. L'étape préalable est l'explicitation des facteurs qui pourraient concourir soit à la présence de cette toxine, soit à l'expression de sa toxicité (rôle de la cuisson, de la quantité ingérée, de la latence avant consommation...). Une fois ces conditions identifiées, l'isolation d'une toxine devra être guidée par un test biologique d'effet (modèle animal ?).

5. Recommandations

Une investigation complémentaire devrait permettre par un recueil prospectif de mieux préciser les conditions d'apparition de ce syndrome (état des spécimens ramassés ; conditions environnementales ; identification mycologique des espèces ; délai entre cueillette et consommation ; condition de préparation et de conservation ; quantité ingérée ; prise concomitante d'alcool) pour dans un deuxième temps tenter d'isoler une substance active. Sur le plan clinique, la symptomatologie (signes neurologiques mais aussi oculaires, musculaires...) pourrait être mieux précisée, tout comme les délais respectifs d'apparition des troubles neurologiques et digestifs lorsque que ceux ci sont simultanément présents.

Dans l'attente de ces investigations, un message destiné au grand public peut être produit, l'informant de l'existence de ce risque notamment lors de la consommation d'une grande quantité de morilles, rappelant les conditions de cueillette (espèces en bon état, propres à la consommation), et la nécessité particulièrement pour les morilles d'une cuisson suffisante.

6. Conclusion

Après un signal en France émis par le centre antipoison et de toxicovigilance d'Angers associant troubles neurologiques et ingestion de morilles, 2 références bibliographiques et des cas analogues (à Munich) ont été repérés.

L'interrogation des bases de données des centres antipoison et de toxicovigilance français sur une période de près de 30 ans a permis de détecter 129 cas d'intoxication compatibles, se manifestant par des tremblements, des vertiges, une ébriété, des troubles de l'équilibre ou une ataxie, débutant 12 heures après l'ingestion de morille et régressant en une douzaine d'heures, pouvant traduire une atteinte cérébelleuse fonctionnelle. Une recherche bibliographique complémentaire a retrouvé la mention d'autres cas compatibles en Suisse et aux Etats-Unis.

Une investigation complémentaire devrait permettre par un recueil prospectif de mieux préciser les conditions d'apparition de ce syndrome pour, dans un deuxième temps, tenter d'isoler une substance active.

Dans l'attente, il est souhaitable de diffuser au grand public des recommandations quant à la consommation de morilles (risque de confusion, cuisson), en insistant en particulier sur la nécessité de limiter les quantités ingérées.

7. Références

1. Benjamin DR. Gyromitrine poisoning. In : Benjamin DR. Mushrooms poisons and panaceas. WH Freeman and Company: New York; 1995.
2. Harry P, Pulce C, Saviuc P. Toxidrome neurologique et ingestion de morilles (*Morchella* sp.). 45^e congrès de la Société de Toxicologie Clinique, Bordeaux, 6-7 décembre 2007.
3. Nothnagel P. Gesundheitliche Störungen nach Morchelgenuss. Mykol Mitt 1962; 6: 32-33.
4. Piqueras J. La toxicidad de las colmenillas (*Morchella* sp.). Lactarius 2003; 12: 83-87.
5. Pfab R, Habert B, Kleber JJ, Gerber G, Zilker T. Cerebellar symptoms after consumption of edible morels (*Morchella conica*, *Morchella esculenta*). 27^e congrès de l'EAPCCT 2007, Clin Toxicol 2007; 45 (4): 343.
6. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Thérapie 1985; 40 (2): 111-118.
7. Alder AE. Die Pilzvergiftungen in der Schweiz in den Jahren 1952 und 1953. Schw Z Pilzk 1956; 34: 4-11.
8. Alder AE. Die pilzvergiftungen in der Schweiz während 40 Jahren. Schw Z Pilzk 1960; 38: 65-73.
9. Beug M. 2001 Case Report, Mushroom Poisoning Case Registry, North American Mycological Association, ToxCom 2001 report.
<http://www.sph.umich.edu/~kwcee/mpcr/2001Case.htm> (dernière connexion 26 décembre 2007).
10. Piqueras J. Intoxicaciones por setas. En: Setas del Alto Aragón. Publicaciones y Ediciones del Alto Aragón SA. Diario del Alto Aragón: Huesca; 1999.
11. Smith AH. The mushroom hunter's field. 2nd ed. revised and enlarged, The University of Michigan Press, Ann Arbor, 1963, p 25.
12. Heim R. Les champignons toxiques et hallucinogènes. Boubée: Paris; 1978.
13. Fuste L, Casais L, Vilardell F. Intoxication por ingesta de *Morchella esculenta*. Med Clin 1979; 73 (6): 247-249.
14. Spoerke DG, Rumack BH, Eds. Handbook of mushroom poisoning. Diagnosis and treatment. CRC Press: Boca Rota; 1994.
15. Michelot D. Les intoxications par *Gyromitra esculenta*. J Toxicol Clin Exp 1989; 9: 83-99.
16. Ménard S, Saviuc P, Fouilhé Sam-Laï N, Danel V. Circonstances de l'intoxication par *Gyromitra esculenta* : à propos d'une intoxication familiale. 45^e congrès de la Société de Toxicologie Clinique, Bordeaux, 6-7 décembre 2007.
17. Groves JW. Poisoning by morels when taken with alcohol. Mycologia 1964; 56: 779-780.
18. Beug M. 2002 Case Report, Mushroom Poisoning Case Registry, North American Mycological Association, ToxCom 2002 report.
<http://www.sph.umich.edu/~kwcee/mpcr/2002Case.htm> (dernière connexion 26 décembre 2007).
19. Roncarolo D, Minale P, Mistrello G, Voltolini S, Falagiani P. Food allergy to *Boletus edulis*. J Allergy Clin Immunol 1998; 101 (6 part 1): 850-851.
20. Torricelli R, Johansson SG, Wuthrich B. Ingestive and inhalative allergy to the mushroom *Boletus edulis*. Allergy 1997; 52 (7): 747-751.
21. Lincoff G, Mitchel DH. Toxic and hallucinogenic mushroom poisoning. In : Lincoff G, Mitchel DH. A handbook for physicians and mushroom hunters. Van Nostrand Reinhold Co.: New York; 1977.
22. Bédry R, Saviuc P. Intoxications graves par les champignons à l'exception du syndrome phalloïdien. Reanimation 2002; 11: 524-532.

23. Becker G. Quelques intoxications fongiques inattendues vraisemblablement dues à un désherbant. Bull Mens Soc Linn Lyon 1975; 44 (10): 342-343.
24. Jalali I, Anderson JPE. Uptake of benomyl by the cultivated mushroom, *Agaricus bisporus*. J Agric Food Chem 1976; 24 (2): 431-432.
25. Stijve T. Ethylidene gyromitrine and N-methyl-N-formylhydrazine in commercially available dried false morels, *Gyromitra esculenta* Fr. ex Pers. Trav Chim Aliment Hyg 1978; 69: 492-504.
26. Larsson BK, Eriksson AT. The analysis and occurrence of hydrazine toxins in fresh and processed false morel, *Gyromitra esculenta*. Z Lebensm Unters Forsch 1989; 189 (5): 438-442.

Annexe 1. Morille, morillon, verpe et gyromitre.

1. Mycologie

« Morilles » est le nom vernaculaire des espèces du genre *Morchella*. Morille rouge est le nom vernaculaire de *Gyromitra esculenta*. Morille d'automne est le nom vernaculaire à la fois de *Sparassis crispa* et de *Helvella crispa*.

- Les morilles (*Morchella* sp.) sont des ascomycètes tout comme les gyromitres (*Gyromitra*), les verpes (*Ptychoverpa bohemica*, *Verpa digitaliformis*) et les morillons (*Mitrophora semilibera*) avec lesquels elles peuvent être confondues. Il existe plus d'une dizaine d'espèces de morilles. Considérant la variabilité de l'aspect d'une même espèce au cours de la poussée fongique, certains auteurs considèrent un nombre bien plus restreint de taxons.
- Le morillon est macroscopiquement séparé des morilles par un port plus élancé, et un pied relié au chapeau en formant une gorge dont la profondeur avoisine le demi-rayon du chapeau.
- Pour la verpe, l'insertion du pied est quasi sommitale. Cette espèce est régulièrement consommée.

Les morilles peuvent classiquement être confondues avec les gyromitres, alors que l'architecture du chapeau est différente. A la succession de circonvolutions (convexité) conférant à la gyromitre un aspect cérébriforme, une succession d'unités en forme d'alvéoles, de loges (concavité), séparées par des crêtes, constituent les morilles.

2. Toxicologie

Morilles, morillons et verpes sont considérés comme comestibles une fois bien cuits. Cette condition de cuisson est nécessaire à la disparition de toxines thermolabiles, les hémolysines. Cette particularité est reprise par un certain nombre d'ouvrages, sans qu'il soit possible de remonter aux publications originales mettant en évidence leur présence. Cette appellation « hémolysine » est due à la propriété de lyse *in vitro* du globule rouge mis en contact. Cette propriété *in vitro* a été parfois abusivement transposée aux conséquences d'une ingestion de morilles crues ou mal cuites (« syndrome hémolytique »). La seule publication mentionnant la survenue d'une hémolyse après une telle ingestion semble décrire en fait une intoxication par gyromitre (présence d'une hépatite) [13]. De fait, les conséquences cliniques d'une ingestion de morilles crues ou mal cuites sont considérées comme limitées à l'apparition de troubles digestifs dans un délai ingestion-symptômes court.

Une incoordination motrice a été rapportée 4 à 5 heures après la consommation de grandes quantités de cette espèce [11]

L'intoxication par gyromitre associée dans un délai dépassant les 6 heures, la survenue de troubles digestifs, d'une céphalée et d'une hyperthermie (38 °C) qui attirent l'attention dans le cadre d'une intoxication par champignon, de convulsions, d'une hépatite cytolytique, d'une hémolyse et d'une insuffisance rénale. Des intoxications graves, pouvant conduire au décès, sont rarement mais régulièrement rapportées. Certains signes (convulsions notamment) ont été reliés aux propriétés de la monométhyldiazine, métabolite de la gyromitrine qui inhibe la pyridoxine (vitamine B6) nécessaire au fonctionnement d'un certain nombre d'enzymes parmi lesquelles la glutamate acide décarboxylase responsable d'une réduction des teneurs en GABA, neuromédiateur inhibiteur du SNC). L'atteinte lésionnelle est semble-t-il consécutive à une action de type radicalaire, et se traduit par une hépatite cytolytique, une hémolyse intravasculaire, une insuffisance rénale aiguë [1, 14].

Les circonstances d'apparition de cette intoxication ne sont pas complètement connues, et les facteurs de risque cités (consommation répétée, consommation d'espèces fraîches insuffisamment cuites, consommation en conservant l'eau de cuisson...) n'expliquent pas complètement la survenue des signes d'intoxication, qui prend une apparence aléatoire. La gyromitre est consommée en tant que telle (hors confusion avec la morille) sous le nom de morille rouge, par exemple dans le Vercors.

Annexe 2. Feuille de recueil.

Interrogation « Morille »	Centre de :
	Date intox :
	N° Dossier :

Circonstances

Espèces supposées ingérées :	1 :	3 :
	2 :	4 :

Si identification mycologique : Par qui ? : _____ Quelle espèce ? _____

Consommation

Frais : Cru Peu cuit (omelette, grillé, rôti) Blanchi Bien cuit Ne sait pas

Consommé après délai Défaut de conservation (préciser) :

Séché Congelé Prise de boisson alcoolisée

Nombre de consommateurs : _____ Nombre de cas symptomatiques : _____

Symptômes

	Intox 1	Intox 2	Intox 3	Intox 4	Intox 5
--	---------	---------	---------	---------	---------

Age

Signes neurologiques

Décrire les signes neurologiques pour chaque intoxiqué					

Signes digestifs

Décrire les signes digestifs pour chaque intoxiqué					

Signes autres

Délai expo 1^{er} signe (heure)

Quantité ingérée¹

Durée signes (heures)

Imputabilité²

1. L'idée est de tester l'hypothèse d'une « grande » quantité mise en évidence dans qq publications :

- « minime » pour tout ce qui de l'ordre de : contact, sucé, morceau, fragment...
- « petite » pour ce qui est de l'ordre de la bouchée alimentaire
- « moyenne » pour ce qui « raisonnablement » correspond à un repas
- « grande » pour ce qui déborde du repas raisonnable (plus d'une assiette, il en a repris...).

2. Imputabilité. Il s'agit de celle retenue dans le Sicap : indéterminable (I), nulle (N), douteuse (D), plausible (Pl), probable (Pr), certaine (C).

Commentaires :

Annexe 3. Masque de saisie.

foyer

numfoyer: 125 centre: par année: 1985 mois: 4 jour: 30 n dossier: 19899 départ: 31

esp1: morille esp2: esp3: esp4: fraicheur: alcool:

id mycologique: qui?: conserv: origine: inc

nb conso: nb cas: 2 délai (h): 5 d+n: imputabilité: pos

intéret: évoc gyro: commentaires:

cas

numfoyer: 125 num cas: 1 246

nb repas: 1 quantité: gde: délai (h): 5 sexe: h age (ans):

Symptômes

<input type="checkbox"/> asthénie	<input checked="" type="checkbox"/> nausée	<input checked="" type="checkbox"/> tremblement	<input type="checkbox"/> tr accomod
<input type="checkbox"/> malaise	<input type="checkbox"/> diarrhée	<input type="checkbox"/> vertiges	<input checked="" type="checkbox"/> myosis
<input type="checkbox"/> sueurs	<input type="checkbox"/> douleur dig	<input checked="" type="checkbox"/> ataxie trouble équilibre	<input type="checkbox"/> mydriase
<input type="checkbox"/> céphalée	<input type="checkbox"/> Hsial	<input checked="" type="checkbox"/> ébriété	<input checked="" type="checkbox"/> troubles visuels np
<input type="checkbox"/> myalgie	<input checked="" type="checkbox"/> vomissement	<input type="checkbox"/> trismus contract	<input type="checkbox"/> paresthésie
<input type="checkbox"/> allergie	tr digestif autres	<input type="checkbox"/> tr deglut	<input type="checkbox"/> dysarthrie
<input type="checkbox"/> Hthermie	sécheresse muqueuse	<input type="checkbox"/> hallucination	<input checked="" type="checkbox"/> sd cereb
<input type="checkbox"/> hypothermie		<input checked="" type="checkbox"/> somnolence	<input type="checkbox"/> sd pyramid
<input type="checkbox"/> hépatite		<input type="checkbox"/> convulsion	<input type="checkbox"/> sd extrapyr
<input type="checkbox"/> hémolyse		tr neuro autres	
<input type="checkbox"/> insuff rénale	autres	nystagmus ; instabilité motrice, myoclonie	

durée (h): 36 réadministration: Commentaires:

parasitage des mouvements par des myoclonies ; somnolence, tremblement d'attitude, et secousse de nystagmus

Enr : 1 sur 2

Enr : 125 sur 209

Annexe 4. Résumé des cas d'intoxication

1. Syndrome neurologique sans signe digestif (42 cas, 24 dossiers)

Numéro Date	Espèces	Etat	Age sexe (h)	Délai (h)	S. digestifs	S. neurologiques	S. sensoriels	S. généraux	Durée (h)	Quant.	Commentaires
66 03.04.77	morille	peu cuit	-	14		vertiges, paresthésies troubles équilibre / ataxie		céphalée	11	moyenne	
			-	14		vertiges, paresthésies troubles équilibre / ataxie		céphalée	11	moyenne	
			-	14		vertiges, paresthésies troubles équilibre / ataxie		céphalée	11	moyenne	
			-	14		vertiges, paresthésies troubles équilibre / ataxie		céphalée	11	moyenne	
118 13.04.81	morille	-	H 40 a	24		troubles équilibre / ataxie contractures / trismus mydriase dysarthrie			12	-	asthénie
2 14.04.91	morille	-	F 55 a	3		contractures / trismus troubles déglutition		hypersialorrhée	-	-	
			H 55 a	3		contractures / trismus troubles déglutition sd. pyramidal			-	-	
			F 22 a	3		contractures / trismus sd. extrapyramidal			-	-	
144 24.03.97	morille	bien cuit	H 50 a	12		tremblements			12	-	
			F 50 a	12		tremblements			12	-	
			F 50 a	12		tremblements			12	-	
153 10.04.98	morille blanche	peu cuit	F 45	12		tremblements		asthénie	-	-	congélation ; R+ : même tremblements 5 j avant
			H 50	12		tremblements		asthénie	-	-	
			F 18	12		tremblements		asthénie	-	-	R+ : même tremblements 5 j avant
24 26.04.98	morille	-	-	12		tremblements			-	-	
184 27.04.98	morille	bien cuit	-	12		tremblements		asthénie langue sèche	-	grande	identification + délai consommation 2-3 j
83 27.04.98	morille	-	52 a	-		dysarthrie		asthénie faiblesse musculaire	-	-	voix chevrotante
			53 a	-		dysarthrie		asthénie faiblesse musculaire	-	-	
10 20.04.00	morille blanche	cru	-	12		vertiges			-	-	
182 24.04.04	morille	peu cuit	F 30 a	-		tremblements			12	-	
11 29.06.00	morille <i>Hygrophorus puniceus</i> chantrelle	-	36 a	-		convulsion	vision floue		-	-	crise comitiale isolée

Syndrome neurologique sans signe digestif (42 cas, 24 dossiers) (suite 1)

Numéro Date	Espèces	Etat	Age sexe	Délai (h)	S. digestifs	S. neurologiques	S. sensoriels	S. généraux	Durée (h)	Quant.	Commentaires
14 21.03.01	morille	frais	74 a	12		contractures / trismus			-	-	contractures musculaires, tension, crispation, anxiété
17 30.04.02	morille	frais	-	18		tremblements			-	-	
18 26.01.04	morille	-	-	8		contractures / trismus	mydriase diplopie		12	-	contractures musculaires
			-	8		contractures / trismus	mydriase diplopie		12	-	
172 12.04.04	morille	-	H 23 a	12		tremblements vertiges			-	grande	2 repas
			F	12		tremblements vertiges			-	grande	
171 14.04.04	morille	-	-	12		tremblements	vision floue		-	grande	2 repas
			-	12		tremblements	vision floue		-	grande	
168 04.05.04	morille	bien cuit	38 a	20		ébrîété			12	-	
		bien cuit	51 a	20		ébrîété			12	-	
21 09.05.04	<i>Morchella rotunda</i>	frais	-	12		tremblements	hallucinations visuelles, troubles visuels non spéc.		-	grande	urine foncée
			-	12		tremblements	hallucinations visuelles, troubles visuels non spéc.		-	grande	
158 09.05.05	<i>Morchella esculenta</i> morillon	bien cuit	H 37 a	-		tremblements vertiges ataxie / trouble équilibre astasia		pâleur bouffées de chaleur	24	moyenne	délai de 2 jours (dans une passoire)
			F 37 a	-		tremblements vertiges ataxie / trouble équilibre		pâleur malaise sueurs céphalée	24	moyenne	
56 12.05.05	morille	-	50 a	5		tremblements paresthésie	myosis		-	-	
			-	13		tremblements vertiges			-	-	
201 03.04.06	morille	-	-	13		tremblements vertiges			-	-	
			-	13		tremblements vertiges			-	-	
87 03.04.06	morille	bien cuit	H 35 a	9		vertiges agitation excitation		sueurs	-	bien cuit	a bu le jus de cuisson
204 21.04.06	morille	séché bien cuit	-	12		tremblements troubles équilibre / ataxie sommolence		asthénie	24	moyenne	neurologue ; trémulation, prostration
45 04.05.06	morille	-	F 57 a	12		tremblements vertiges, ébrîété, troubles équilibre / ataxie		hypotension artérielle frissons	-	moyenne	tremblements fins des extrémités

2. Syndrome neurologique avec signes digestifs (87 cas, 56 dossiers)

Numéro Date	Espèces	Etat	Age sexe	Délai (h)	S. digestifs	S. neurologiques	S. sensoriels	S. généraux	Durée (h)	Quant.	Commentaires
105 26.04.76	morille	-	-	24	nausée	vertiges			-	-	
64 20.03.77	morille	-	-	14	nausée diarrhée	vertiges ataxie / trouble équilibre			12	-	
110 24.04.79	morille	bien cuit	H 53 a F 49 a	24 24	nausée vomissement	tremblements vertiges	phosphènes éblouissements		-	grande	consommation 3 jours de suite, symptômes 4 ^e jour
					nausée vomissement	tremblements vertiges	phosphènes éblouissements		-	grande	
111 25.04.79	morille	-	-	12	diarrhée	ataxie / trouble équilibre nystagmus ?	troubles visuels non spéc.		-	-	mouvements oculaires anormaux
			H	12	diarrhée	ataxie / trouble équilibre nystagmus ?	troubles visuels non spéc.		-	-	
115 06.04.80	morille	-	H	12	nausée	tremblements	troubles accommodation		24	-	
116 17.04.80	morille	-	H 45 a	17	vomissement	tremblements		céphalée	-	-	
117 10.04.81	<i>Morchella rotunda</i>	bien cuit	H -	16 16	nausée nausée	tremblements vertiges		hypothermie	6	grande	autre trouble sensitif non précisé
					nausée vomissement	tremblements vertiges		hypothermie	6	grande	
121 15.04.82	morille	-	H F H H H H	- - 17 a - - -	nausée vomissement nausée vomissement nausée vomissement nausée vomissement nausée vomissement	tremblements	diplopie		-	-	
122 27.04.82	morille	-	-	12	nausée	tremblements vertiges troubles équilibre / ataxie		asthénie céphalée	-	-	diminution ROTs
123 17.04.83	morille	-	-	12	nausée	tremblements			-	-	diminution pression artérielle
191 20.04.85	morille	peu cuit	F 37 a	2,5	nausée	vertiges		hyperthermie	16	-	
125 30.04.85	morille	-	H F	5 9	nausée vomissement	tremblements ébrioité troubles équilibre / ataxie sommolence	myosis nystagmus	sécheresse muqueuse	36	grande	syndrome cérébelleux, tremblements attitude myoclonies
					nausée vomissement	tremblements			-	grande	tremblement repos

Syndrome neurologique avec signes digestifs (87 cas, 56 dossiers) (suite 1)

Numéro Date	Espèces	Etat	Age sexe	Délai (h)	S. digestifs	S. neurologiques	S. sensoriels	S. généraux	Durée (h)	Quant.	Commentaires
128 14.04.86	morille	peu cuit	-	-	vomissement	tremblements trouble conscience		malaise	-	-	
127 23.04.86	morille	-	-	10	diarrhée	vertiges contractures / trismus	myosis		-	-	raideur de la mâchoire
190 18.06.88	morille	-	H 18 a	-	nausée diarrhée	vertiges		asthénie sueurs céphalée	16	-	
192 10.05.88	morille	peu cuit	F 63	-	nausée	vertiges		malaise bradycardie	-	-	
131 15.04.91	morille	-	H 58 a	13	nausée vomissement diarrhée	vertiges sommolence paresthésies			24	-	paresthésies hémicorps gauche
			F 57 a	13	nausée diarrhée	vertiges sommolence paresthésies		24	-		
			H	13	nausée diarrhée	vertiges sommolence		24	-		
132 20.04.91	morille	-	H 55 a	10	diarrhée	tremblements vertiges		tachycardie sueurs	-	-	
			H	10	nausée	tremblements troubles équilibre / ataxie paresthésie		sueurs	-	-	
			F	10		tremblements		sueurs	-	-	
133 28.04.91	morille	-	H 45 a	14	nausée vomissement	vertiges			-	-	
			-	14		vertiges		-	-		
29 15.10.92	morille	-	H 24 a	-	vomissement	vertiges			-	-	
137 26.04.94	morille	-	F 50	6	vomissement diarrhée	vertiges troubles équilibre / ataxie Romberg +	trouble accommodation		-	-	acheté dans commerce
141 10.04.96	morille	-	F 40	9	nausée vomissement diarrhée	tremblements			-	-	
79 26.04.96	morille	-	40 a	7,5	nausée vomissement diarrhée	ataxie / trouble équilibre			5	moyenne	
143 29.04.96	<i>Morchella esculenta</i>	-	H 52	12	diarrhée	tremblements		asthénie	-	-	
80 26.05.96	morille	peu cuit	21 a	1	nausée vomissement diarrhée	ataxie / trouble équilibre sommolence	vision déformée		1	moyenne	
81 30.09.96	morille	-	42 a	36	nausée	vertiges	acouphènes		-	moyenne	
149 04.08.97	morille	-	H 44	24	douleur digestive	tremblements troubles équilibre / ataxie			-	grande	acheté dans commerce
154 14.04.98	morille	-	F	2	nausée vomissement	tremblements vertiges			-	-	

Syndrome neurologique avec signes digestifs (87 cas, 56 dossiers) (suite 2)

Numéro Date	Espèces	Etat	Age sexe	Délai (h)	S. digestifs	S. neurologiques	S. sensoriels	S. généraux	Durée (h)	Quant.	Commentaires
1 23.04.99	morille	bien cuit	H 47 a	1,5	vomissement	vertiges			24	moyenne	
			F 47 a	1,5	vomissement	vertiges			24	moyenne	
77 03.05.99	morille	bien cuit	40	14	nausée	ataxie / trouble équilibre		malaise	12	moyenne	
9 13.03.00	morille	peu cuit	-	-	vomissement	tremblements vertiges			-	-	
			-	-	vomissement	tremblements vertiges			-	-	
47 09.04.00	morille	-	H	10	vomissement diarrhée	vertiges dysarthrie	diminution acuité visuelle amblyopie	céphalée	-	-	glyphosate 3 sem avant enzyme foie 72 UI/L
			F	10	vomissement diarrhée	vertiges dysarthrie	diminution acuité visuelle amblyopie	céphalée	-	-	
99 31.03.01	morille	-	-	-	vomissement	tremblements, vertiges ataxie / trouble équilibre dysarthrie	trouble de la vision : neige devant les yeux	asthénie	-	-	alcool +
94 03.04.02	morille	bien cuit	F 45 a	10	nausée vomissement	vertiges		céphalée	-	moyenne	
15 06.04.02	morille	-	53 a	-	diarrhées	tremblements		sueurs	-	-	frais
177 14.04.02	morille	-	H 54 a	11	nausée	vertiges ébrîété		céphalée	16	grande	frais
			F 50 a	11	nausée	vertiges ébrîété		céphalée	16	grande	
93 14.04.02	morille	bien cuit	H 54 a	12	nausée	ébrîété			-	-	besoin de dormir
43 15.04.02	morille	cru	F 63 a	2	vomissement diarrhée	tremblements			-	moyenne	
92 17.04.02	morille	bien cuit	F 37 a	11	nausée	tremblements vertiges, ébrîété		asthénie	-	grande	
155 20.04.02	morillon	-	-	13	douleur digestive	vertiges	vision floue		13	-	cueillette sur 3 j
90 09.04.03	morille	bien cuit	F 62 a	10	nausée	vertiges ataxie / trouble équilibre	troubles visuels non spéc.		-	-	
			H 53 a	10	nausée	vertiges ataxie / trouble équilibre	trouble vision latérale		-	moyenne	
			F 26 a	10	nausée	vertiges ataxie / trouble équilibre	trouble vision latérale		-	-	
100 29.03.04	morille	bien cuit	-	8	nausée vomissement	tremblements		hypothermie frissons	-	moyenne	
197 29.03.04	morille	bien cuit	-	9	diarrhée	sd. cérébelleux		malaise	-	moyenne	amylasémie 84 U/L
			-	9	diarrhée	vertiges			-	moyenne	
19 04.04.04	morille	-	87 a	-	vomissement	ébrîété			-	-	
			45 a	-	vomissement	ébrîété			-	-	étiqueté syndrome gyromitrien
			58 a	-	vomissement	ébrîété			-	-	

Syndrome neurologique avec signes digestifs (87 cas, 56 dossiers) (suite 3)

Numéro Date	Espèces	Etat	Age sexe	Délai (h)	S. digestifs	S. neurologiques	S. sensoriels	S. généraux	Durée (h)	Quant.	Commentaires
166 04.05.04	morille	-	F 64 a	17	nausée diarrhée	vertiges			-	grande	frais, WE dans un sac plastique
			H 64 a	17		vertiges			-	grande	
6 04.04.06	<i>Morchella vulgaris</i>	peu cuit	F 57 a	-	douleur digestive	tremblements vertiges	troubles spéc.	visuels non	-	moyenne	identification mycologique
			H 61 a	-	douleur digestive	tremblements vertiges	troubles spéc.	visuels non	-	moyenne	
4 05.04.06	morille	peu cuit	H 64 a	12	vomissement	tremblements	troubles spéc.	visuels non malaise	-	moyenne	2 repas
23 07.04.06	morille	peu cuit	-	-	nausée, diarrhée vomissement	tremblements vertiges			24	-	
157 15.04.06	morille	-	-	8	nausée vomissement	tremblements		asthénie malaise, myalgie	30	-	
205 22.04.06	morille	-	F 57	11	nausée diarrhée	vertiges			-	petite	
			H 59	11	nausée diarrhée	vertiges			-	petite	
42 23.04.06	morille	-	-	-	nausée vomissement diarrhée	tremblements		asthénie ankylose	-	-	
			-	-	nausée vomissement diarrhée	tremblements		asthénie ankylose	-	-	
156 23.04.06	morille	-	36 a	24	nausée douleur digestive	tremblements		hyperthermie sueurs céphalée	-	moyenne	
			33 a	24	nausée douleur digestive	tremblements		hyperthermie sueurs céphalée	-	moyenne	consERVE du marché
			29 a	24	nausée douleur digestive	tremblements		hyperthermie sueurs céphalée	-	moyenne	
208 13.08.06	morille	peu cuit	F	13	nausée douleur digestive	tremblements			11	moyenne	consommation 48 h après d'autres consommateurs asymptomatiques
206 15.04.07	morille	bien cuit	H 56	10	nausée diarrhée	tremblements vertiges ataxie / trouble équilibre			-	moyenne	
			F 56	10	nausée	tremblements vertiges ataxie / trouble équilibre			-	-	trémulation incoordination motrice difficulté à la marche
207 16.04.07	morille	bien cuit	F 59	6	nausée vomissement	tremblements ataxie / trouble équilibre		asthénie faiblesse musculaire	-	moyenne	instabilité à la position debout tremblements fins des extrémités ; délai conso. 48 h
209 23.04.07	morille	séché	H 46	0,5	nausée	ataxie / trouble équilibre paresthésies		sueurs pâleur	11	-	acheté dans commerce délai conso. 48 h