

DANS CE NUMÉRO

LA SILYMARINE DANS
L'INTOXICATION AUX
AMATOXINES.....1

LES INTOXICATIONS PAR LES
CHAMPIGNONS SAUVAGES...8

LA BERCE DU CAUCASE.....13

PUBLICATION DU CENTRE DE TOXICOLOGIE
INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC
ET DU CENTRE ANTIPOISON DU QUÉBEC

LA SILYMARINE DANS L'INTOXICATION AUX AMATOXINES

Pierre-André Dubé¹

INTRODUCTION

La silymarine standardisée est extraite des graines et des fruits séchés du chardon-Marie (*Silybum marianum*), une plante de la famille des *Asteraceae* (figure 1). Ses principaux constituants actifs sont les flavonoïdes : silibinine (silybine) et isosilibinine (mélange 1:1 de diastéréoisomères); silychristine; silydianine^(1,2). Le nom silymarine a été utilisé à la fois pour identifier le mélange des principaux flavonoïdes, mais également pour la silibinine seule.

Plus de 6 000 composés naturels ont été répertoriés comme faisant partie de la classe des flavonoïdes. Les activités biologiques attribuées aux flavonoïdes sont très diversifiées : propriétés antioxydantes et piègeurs de radicaux libres, propriétés inhibitrices d'enzymes, effets protecteurs vasculaires, propriétés antihépatotoxiques, propriétés antiallergiques, activité anti-inflammatoire, activité anti-ulcérogène⁽⁴⁾.

Cet article fera une brève revue de l'utilisation de la silymarine lors d'intoxication aux amatoxines (principalement α -amanitine).



Figure 1 *Silybum marianum*⁽³⁾

Noms vernaculaires français :

Chardon-Marie, artichaut sauvage, chardon argenté, chardon de Notre-Dame, chardon marbré, épine blanche, lait de Notre-Dame, silybe de Marie

Noms vernaculaires anglais :

Blessed milk thistle, Marian thistle, Mary thistle, St Mary's thistle, mediterranean milk thistle, variegated thistle

¹ B. Pharm., M. Sc., pharmacien
Institut national de santé publique du Québec

Révision scientifique :

Lyse Lefebvre
B. Pharm., pharmacienne
Institut national de santé publique du Québec
René Blais, M.D., FRCP(C), ABMT
Directeur médical
Centre antipoison du Québec

UTILISATION

La silymarine a été utilisée dans plusieurs situations. Selon les monographies (2002) de l'Organisation mondiale de la Santé⁽²⁾ :

- Utilisations appuyées par des données cliniques :
 - Traitement de soutien de l'hépatite aigüe ou chronique et de la cirrhose induite par de l'alcool, des drogues ou des toxines.
- Utilisations décrites dans les pharmacopées et dans les systèmes traditionnels de médecine :
 - Traitement de la dyspepsie et des calculs biliaires.
- Utilisations décrites dans la médecine populaire, non appuyées par des données expérimentales ou cliniques :
 - Traitement de l'aménorrhée, de la constipation, du diabète, du rhume des foins, des hémorragies utérines et des varices.

Actuellement, l'utilisation de la silymarine lors d'intoxication aux amatoxines est mentionnée comme possibilité de traitement dans les recommandations publiées par plusieurs experts⁽⁵⁻¹⁴⁾. Son utilisation pour cette indication reste toutefois controversée. Bien que des études démontrent une certaine efficacité, le niveau d'évidence probante est encore faible (figure 2).

L'utilisation de silymarine dans le traitement des maladies hépatiques a été discutée par un groupe d'experts en 2004⁽¹⁶⁾. En 2005, l'American Association for the Study of Liver Diseases a publié sa prise de position sur la gestion de l'insuffisance hépatique aigüe⁽¹⁷⁾. Leurs recommandations mentionnent :

« Chez les patients avec une insuffisance hépatique aigüe suite à une intoxication aux champignons connue ou suspectée, considérer l'administration de pénicilline G et de silymarine ».

Cette recommandation est de niveau III, soit d'épidémiologie descriptive et d'opinions d'autorités respectées.

Selon le site « *ClinicalTrials.gov* », les autorités américaines auraient autorisé, jusqu'à maintenant, 22 études cliniques sur la silymarine/silibinine comme traitement dans diverses affections, dont une étude lors d'intoxication aux amatoxines⁽¹⁸⁾. L'intérêt pour cette substance est en augmentation, puisque 59 % des demandes faites à cet organisme pour la silymarine/silibinine ont été effectuées entre 2007 et 2010. Plusieurs de ces études sont en cours ou en phase de recrutement.

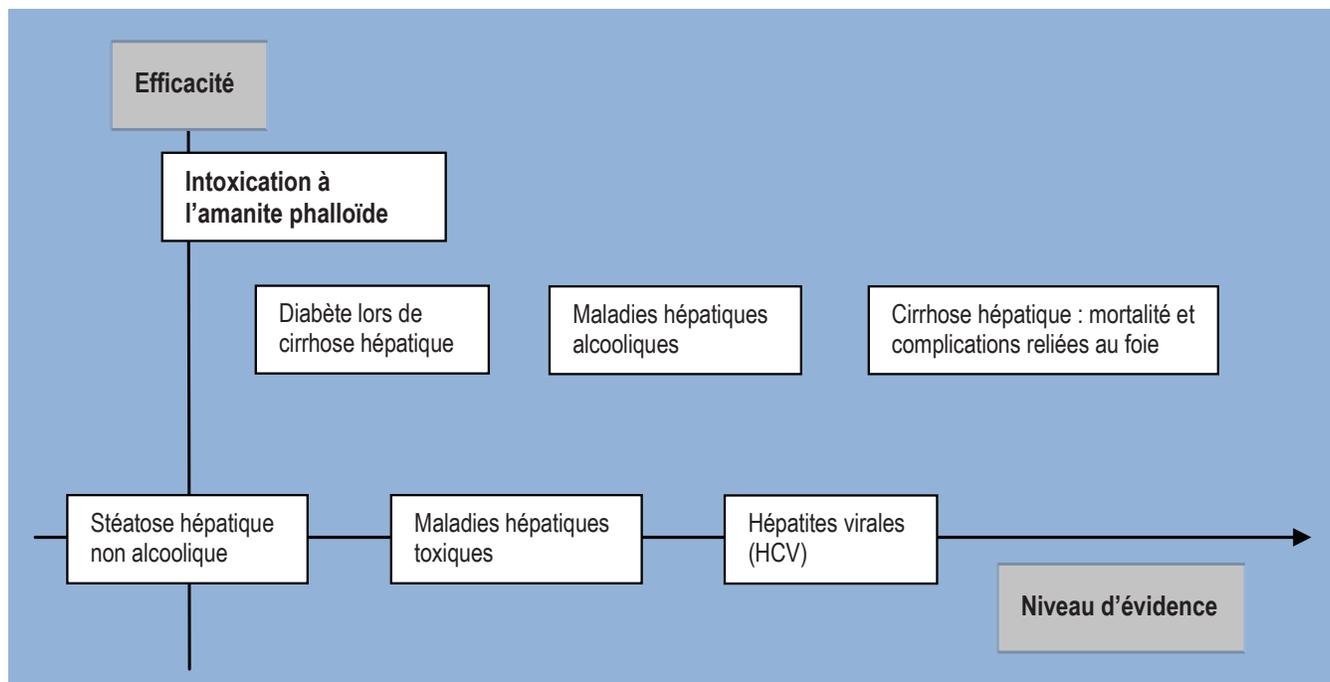


Figure 2 Résumé des indications cliniques et de l'évidence supportant l'utilisation de la silymarine selon Saller et collab.⁽¹⁵⁾

PHARMACOLOGIE

La silibinine (silybine) (figure 3) semble procurer la plus grande activité pharmacologique des constituants de la silymarine⁽¹⁹⁾. La plupart des études biochimiques et pharmacologiques ont été effectuées en utilisant une préparation standardisée de silymarine, ou son principal constituant, la silibinine⁽²⁾.

La silymarine exercerait son effet protecteur contre la toxine α -amanitine en empêchant celle-ci de traverser les membranes des hépatocytes et en inhibant les effets du TNF α (facteur de nécrose tumorale) qui exacerbe la peroxydation lipidique⁽²⁰⁾. Les effets régénérateurs de la silymarine sur les hépatocytes semblent être sélectifs pour les cellules saines et ne favoriseraient pas la prolifération d'hépatomes ou d'autres lignées de cellules malignes⁽²¹⁾.

Des propriétés anti-inflammatoires et anticarcinogènes ont également été documentées^(20,22-24). Un résumé du mécanisme d'action est présenté à la figure 4.

Les quatre principales propriétés antihépatotoxiques de la silymarine sont présentées au tableau 1 de la page suivante.

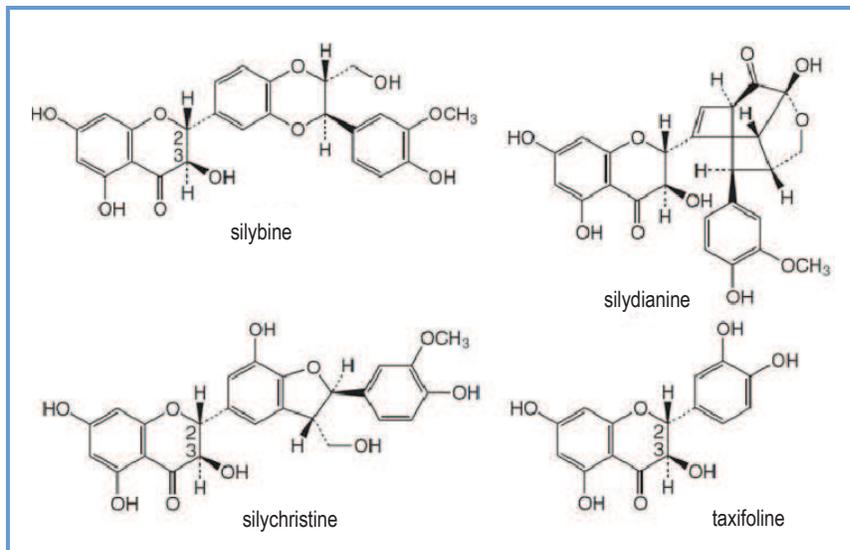


Figure 3 Structures des principaux constituants de la silymarine⁽²⁾

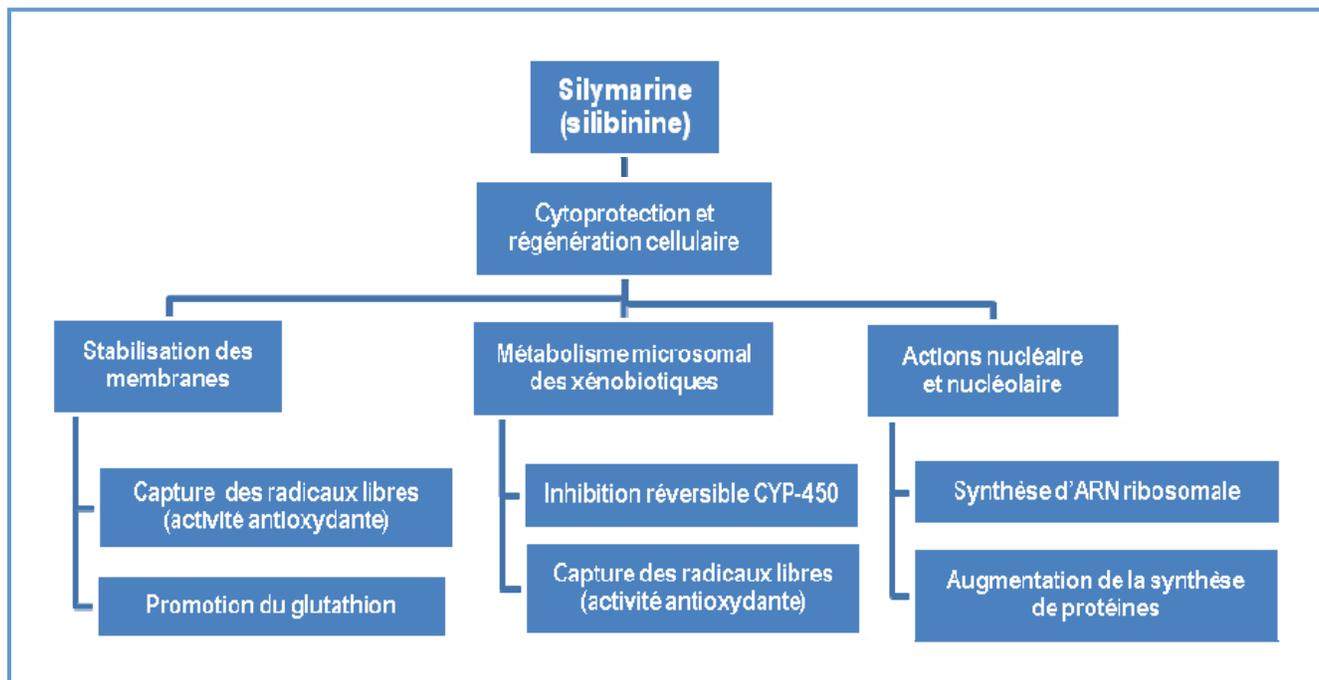


Figure 4 Mécanisme d'action de la silymarine proposé par Valenzuela et collab.⁽²⁵⁾

PHARMACOCINÉTIQUE

L'extrait de silymarine normalisée (70-80 % silibinine) est peu soluble dans l'eau⁽²⁰⁾. L'absorption suite à une prise orale de silymarine est faible, avec une biodisponibilité estimée à 23-47 %⁽¹⁹⁾. L'utilisation d'un complexe silibinine-phosphatidylcholine, d'une dispersion solide, de l'encapsulation dans des liposomes ou d'un système automicroémulsionnable (SMEDDS[®]) semble augmenter considérablement (~ 2-3 fois) l'absorption orale de silymarine^(19,26,27). Le pic plasmatique est atteint 2 à 6 heures après une prise orale^(19,20). Sa demi-vie d'élimination est d'environ 6 heures⁽¹⁹⁾. La silymarine serait soumise à une circulation entéro-hépatique extensive, atteignant des niveaux biliaires plusieurs fois supérieurs à ceux retrouvés dans le sérum⁽¹⁹⁾. La silibinine et les autres constituants de la silymarine sont rapidement glucuronocconjugués et sulfatés au niveau hépatique⁽²⁰⁾. Quelque 40 à 80 % d'une dose orale est récupérable à partir de la bile sous forme de conjugués, seulement 2 à 5 % étant excrétés dans l'urine^(19,20).

TOXICITÉ

Les données actuelles démontrent une très faible toxicité aiguë, subaiguë et chronique à la suite de l'administration de silymarine par voie orale ou intraveineuse⁽²⁰⁾. Les valeurs de DL₅₀ après une injection intrapéritonéale chez le rat et la souris seraient d'environ 1 000 mg/kg⁽²⁸⁾. La valeur de DL₅₀ après une prise orale chez le rat serait de 10 000 mg/kg, et la dose maximale orale tolérée chez le chien serait de 300 mg/kg⁽²⁰⁾. Chez l'humain, une revue des études cliniques n'a démontré aucun décès ou effet indésirable grave à la suite de l'administration de silymarine⁽¹⁵⁾. Les effets indésirables rapportés étaient généralement non significatifs comparativement au placebo : céphalées, nausées, diarrhée, dyspepsie^(15,29).

Tableau 1 Propriétés antihépatotoxiques de la silymarine⁽²⁰⁾

Activité contre la peroxydation lipidique , résultant de la capture des radicaux libres et de la capacité d'augmenter le contenu cellulaire de glutathion sous sa forme réduite.
Capacité à réguler la perméabilité membranaire et d'accroître la stabilité des membranes , en présence de dommages induits par des xénobiotiques.
Capacité à réguler l'expression nucléaire , par le biais d'un effet similaire aux stéroïdes.
Inhibition de la transformation des hépatocytes stellaires en myofibroblastes , processus responsable du dépôt de fibres de collagène menant à la cirrhose.

ÉTUDES CLINIQUES

À notre connaissance, aucune étude clinique contrôlée n'a été publiée sur l'utilisation de la silymarine lors d'intoxication aux amatoxines. Les publications scientifiques sur le sujet sont principalement des études descriptives⁽³⁰⁻³⁸⁾, des études rétrospectives⁽³⁹⁻⁴²⁾, ainsi qu'une méta-analyse⁽¹⁵⁾.

En février 2008, Saller et collab. ont publié une revue systématique avec méta-analyse de l'évidence clinique de la silymarine pour plusieurs indications⁽¹⁵⁾. Les auteurs, malgré le niveau d'évidence limité, supportent l'utilisation de silymarine lors d'intoxication à l'amanite phalloïde. Ils mentionnent également que la silymarine pourrait éventuellement être utilisée lors d'autres intoxications par des toxines induisant une peroxydation lipidique.

En octobre 2008, Ganzert et collab. ont publié une étude rétrospective (n = 367) comparant l'utilisation de silibinine seule (groupe A : n = 118) ou en association avec la pénicilline (groupe B : n = 249) lors d'intoxications aux amatoxines⁽⁴¹⁾. Dans le groupe B, 8,8 % ont dû subir une transplantation hépatique ou sont décédés, comparativement à 5,1 % dans le groupe A. Le risque de transplantation ou de décès a ainsi été réduit de près de 40 % dans le groupe A (OR ajusté : 0,58;

IC 95 % : 0,21-1,57; p = 0,28). Une période de latence plus longue (≤ 12 h vs > 12 h) a été associée à une réduction significative de ce risque (OR ajusté : 6,10; IC 95 % : 1,77-21,3; p = 0,004). Un démarrage plus tardif de la thérapie à la silibinine (> 24 h vs ≤ 24 h) était associé à une tendance vers une augmentation de la fréquence de transplantation ou de décès (OR ajusté : 3,0; IC 95 % : 0,96-9,20; p = 0,059). Les auteurs concluent qu'un faible taux de transplantation et de décès a été observé dans le groupe traité avec la silibinine seule comparativement au groupe traité avec la silibinine en combinaison avec la pénicilline. Toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative. Le ratio des risques élevés liés à l'effet en fonction du temps de la silibinine suggère son efficacité dans le traitement des intoxications aux amatoxines. La période de latence a été évaluée comme facteur pronostic indépendant.

En février 2010, Poucheret et collab. ont publié une stratégie clinique d'évaluation pharmacothérapeutique utilisant une analyse statistique multidimensionnelle et multivariée⁽⁴⁰⁾. Cette étude rétrospective (n = 2 110) avait pour but d'optimiser la prise de décision thérapeutique lors d'intoxication aux amatoxines, étant donné le manque de consensus dans l'utilisation d'antidotes pour cette indication.

Cette étude provient des données recueillies en Amérique du Nord et en Europe, soit 2 108 cas de l'étude d'Enjalbert et collab. (2002)⁽³⁹⁾ et de 2 rapports de cas complémentaires de la base de données originale. Sur 2 110 cas, 1 866 patients ont survécu et 244 sont décédés, définissant un taux de mortalité estimé à 11,58 %. Sur 2 110 cas, 1 632 ont reçu une pharmacothérapie et 1 458 de ces patients ont survécu tandis que 174 sont décédés, définissant un taux de mortalité à 10,66 % lorsqu'une pharmacothérapie était administrée. L'étude présente six groupes de pharmacothérapie :

Groupe A :

vitamine E (n = 25)

Groupe B :

antibiotiques (n = 63)

acide thioctique (n = 450)

Groupe C :

insuline/glucagon (n = 128)

insuline/hormone de croissance (n = 69)

corticostéroïdes (n = 459)

Groupe D :

benzylpénicilline (n = 1 411)

vitamine C (n = 60)

cimétidine (n = 21)

agents antiseptiques (n non spécifié)

Groupe E :

N-acétylcystéine (n = 192)

Groupe F :

silibinine (n = 624)

silibinine/ceftazidime (n = 12).

De ces groupes, seuls les groupes E et F ont démontré une diminution statistiquement significative du taux de mortalité, soit 6,8 et 2,8 % respectivement. La silibinine était le traitement le plus fréquemment administré dans ces deux groupes. La silibinine, administrée seule ou en combinaison avec la ceftazidime, était associée à une diminution du taux de mortalité à 5,6 %. Malgré le fait que l'association ceftazidime+silibinine ait démontré un taux de mortalité nul (0 %), il faut considérer le faible nombre de cas (12), et le fait que la silibinine seule

possède une excellente efficacité. Plus de recherches sont nécessaires avant de recommander cette association d'emblée. Le groupe le moins favorable était le groupe C, qui semble diminuer le taux de survie. Selon cette étude, la silibinine serait un principe actif d'intérêt majeur comme pharmacothérapie des intoxications aux amatoxines.

Depuis février 2010, une étude clinique interventionnelle, ouverte et multicentrique est en phase de recrutement aux États-Unis⁽¹⁸⁾. Cette étude, commanditée par Madaus Inc, est autorisée par la Food and Drug Administration (FDA). Un sel de dihémissuccinate de silibinine (Legalon® SIL) sera administré aux patients présentant une intoxication aux amatoxines diagnostiquée par l'histoire, les symptômes gastro-intestinaux, l'élévation des transaminases et/ou un test diagnostique (si disponible). Les patients peuvent démontrer ou non des anomalies de la bilirubine et/ou de la créatinine.

Le traitement consiste en une dose de charge de 5 mg/kg IV, suivie par une perfusion IV continue de 20 mg/kg/j. Le médecin traitant administrera le traitement de soutien de son choix, conformément aux meilleures pratiques cliniques. Legalon® SIL sera cessé quand la coagulopathie ne sera plus présente, et lorsque les tests hépatiques seront revenus de manière significative vers la plage normale. Les patients seront suivis 7 à 14 jours après la fin de la thérapie par Legalon® SIL avec le suivi des tests de laboratoire. Les critères d'inclusion à l'étude sont : histoire de consommation de champignons récoltés; symptômes gastro-intestinaux évocateurs d'intoxication aux amatoxines (crampes abdominales, nausées, vomissements et/ou diarrhée aqueuse) dans les 48 heures suivant l'ingestion de champignons; tests hépatiques évoquant une intoxication aux amatoxines (AST ou ALT au-dessus de la limite supérieure de la normale) dans les 48 h après l'ingestion de champignons; sexe

masculin ou féminin; âge > 2 ans. Les mesures primaires jusqu'à 1 mois post-ingestion sont la prévention de la morbidité sévère (transplantation hépatique) et du décès. Les mesures secondaires jusqu'à 1 mois post-ingestion sont : amélioration dans la présentation des anomalies, jugée par le temps pour revenir à la normalité pour les tests de fonctions hépatique et rénale (AST, ALT, bilirubine, TP/RIN, créatinine); réactions cutanées; sodium; hémoglobine. La date prévue pour l'achèvement de l'étude est décembre 2012, avec des résultats préliminaires pour novembre 2011.

DISPONIBILITÉ

En Europe, un sel de dihémissuccinate de silibinine (Legalon® SIL, formulation pour injection intraveineuse) est disponible et fourni par la compagnie allemande Madaus AG depuis plusieurs années⁽⁴³⁾.

Aux États-Unis, la silymarine est disponible comme produit naturel, mais depuis quelques années une préparation magistrale de silymarine injectable (50 mg/ml, fiole de 30 ml) est disponible auprès de la pharmacie préparatrice Apothécure Inc⁽⁴⁴⁾. Cette solution injectable est démontrée apyrogène et stérile pour une durée de 3 mois suivant sa préparation. En 2009, la FDA a toutefois autorisé une étude aux États-Unis avec le produit allemand Legalon® SIL. Comme mentionné précédemment, cette étude est actuellement en phase de recrutement⁽¹⁸⁾.

Au Canada, la silymarine est disponible uniquement comme produit naturel (Siliphos® : silybine 180 mg Caps; NPN : 80005997)⁽⁴⁵⁾. Selon la loi, l'importation d'une préparation magistrale n'est pas autorisée. Cependant, au Québec, une entente a été réalisée avec la pharmacie préparatrice Gentès & Bolduc⁽⁴⁶⁾ pour la production d'une magistrale de silymarine pour injection intraveineuse, presque similaire à celle retrouvée aux États-Unis.

STOCKAGE

Aucune recommandation officielle n'est disponible actuellement pour le stockage de silymarine comme antidote⁽⁴⁷⁾. Cependant, la silymarine étant autorisée comme antidote dans environ 14 pays européens, certaines données sur leur stockage sont disponibles^(12,13).

CONCLUSION

L'intérêt de la silymarine pour les affections hépatiques est en forte progression. L'arrivée au Québec d'une préparation magistrale de silymarine pour injection intraveineuse augmentera ainsi l'arsenal thérapeutique disponible aux cliniciens. Le but de la thérapie sera de limiter l'impact d'une éventuelle hépatotoxicité secondaire à une intoxication aux amatoxines, pouvant aller de l'insuffisance hépatique aigüe à la transplantation hépatique et même jusqu'au décès. En raison de l'absence de traitements démontrés efficaces dans une intoxication potentiellement létale comme l'intoxication par l'amatoxine, le traitement avec la silymarine pourra être considéré même si son efficacité n'est pas démontrée hors de tout doute.

RÉFÉRENCES

1. Wellington K, Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *BioDrugs* 2001;15(7):465-89.
2. WHO monographs on selected medicinal plants. Organisation mondiale de la Santé 2002;2:300-316. [En ligne] <http://whqlibdoc.who.int/publications/2002/9241545372.pdf> (consulté le 2010-05-05).
3. Chardon-Marie. Encyclopédie Wikipédia 2009-07-28; [En ligne] <http://fr.wikipedia.org/wiki/Chardon-Marie> (consulté le 2010-03-10).
4. Guerida K. Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie* 2005 Aug;3(4):162-9.
5. National Poisons Centre, New Zealand. Amanita phalloides. *Toxinz Poisons Information* 2010-05-11; [En ligne] <http://www.toxinz.com/> (consulté le 2010-05-11).
6. Larson AM. Diagnosis and management of acute liver failure. *Curr Opin Gastroenterol* 2010 May;26(3):214-21.
7. Olson KR, Anderson IB, California Poison CS. *Poisoning & drug overdose*. 5th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical; 2007. p. 272-5.
8. Goldfrank LR, Flomenbaum N. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1564-76.
9. Daubert GP, Smolinske S, Shaw M. Mushrooms: Amatoxins. *ToxED The Clinician's Toxicology Resource* 2009-04-20; [En ligne] <http://www.toxed.com> (consulté le 2010-05-05).
10. Dart RC, Caravati EM, Ellenhorn MJ. *Medical toxicology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004. p. 1719-35.
11. Silibinine. Centre Antipoisons Belgique 2010; [En ligne] http://www.poissoncentre.be/article.php?id_article=33 (consulté le 2010-05-05).
12. Guide des antidotes d'urgence (Édition 2009). Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques 2009-03; [En ligne] <http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Guide%20antidotes%202009.pdf> (consulté le 2010-05-05).
13. Groupe de travail "Antidotes" du CSIT & SSPAH. Liste des antidotes 2010. Centre Suisse d'Information Toxicologique 2010-02-15; [En ligne] http://www.toxi.ch/upload/pdf/Antidotliste_2010_F.pdf (consulté le 2010-05-05).
14. Editorial staff. *Mushrooms - cyclopeptides*. Klasco RK (Ed); POISINDEX® System.Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado. [144]. 2010.
15. Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed* 2008 Feb;15(1):9-20.
16. Digestive diseases interagency coordinating committee - Liver disease subcommittee (NIDDK, NCCAM, NIAAA). Silymarin as therapy of liver disease. 2004-03-22; [En ligne] http://www2.nidDK.nih.gov/NR/rdonlyres/0AECDEC8-10B4-47A1-A7BA-0939D1050E53/0/DDICC_March_22_2004_workshop_summary.pdf (consulté le 2010-05-05).
17. Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005 May;41(5):1179-97.
18. Mitchell T. Prevention and Treatment of Amatoxin Induced Hepatic Failure With Intravenous Silibinin (Legalon® SIL): An Open Multicenter Clinical Trial. *ClinicalTrials.gov* 2010-02-24; [En ligne] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00915681> (consulté le 2010-05-04).
19. Pepping J. Milk thistle: Silybum marianum. *Am J Health Syst Pharm* 1999 Jun 15;56(12):1195-7.
20. Fraschini F, Demartini G, Esposti D. Pharmacology of silymarin. *Clin Drug Invest* 2002;22(1):51-65.
21. Sonnenbichler J, Goldberg M, Hane L, Madubunyi I, Vogl S, Zetl I. Stimulatory effect of silibinin on the DNA synthesis in partially hepatectomized rat livers: non-response in hepatoma and other malign cell lines. *Biochem Pharmacol* 1986 Feb 1;35(3):538-41.
22. Cheung CW, Gibbons N, Johnson DW, Nicol DL. Silibinin-A promising new treatment for cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2010 Mar;10(3):186-95.

23. Colombo V, Lupi M, Falchetta F, Forestieri D, D'Incalci M, Ubezio P. Chemotherapeutic activity of silymarin combined with doxorubicin or paclitaxel in sensitive and multidrug-resistant colon cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010 Apr 30.
24. Li L, Zeng J, Gao Y, He D. Targeting silibinin in the antiproliferative pathway. *Expert Opin Investig Drugs* 2010 Feb;19(2):243-55.
25. Valenzuela A, Garrido A. Biochemical bases of the pharmacological action of the flavonoid silymarin and of its structural isomer silibinin. *Biol Res* 1994;27(2):105-12.
26. Li X, Yuan Q, Huang Y, Zhou Y, Liu Y. Development of silymarin self-microemulsifying drug delivery system with enhanced oral bioavailability. *AAPS PharmSciTech* 2010 Apr 20.
27. Anon. Silybin-phosphatidylcholine complex. Monograph. *Altern Med Rev* 2009 Dec;14(4):385-90.
28. Desplaces A, Choppin J, Vogel G. The effects of silymarin on experimental phalloidine poisoning. *Arzneimittelforschung* 1975;28:89-96.
29. Saller R, Meier R, Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs* 2001;61(14):2035-63.
30. Catalina MV, Nunez O, Ponferrada A, Menchen L, Matilla A, Clemente G, Banares R. [Liver failure due to mushroom poisoning: clinical course and new treatment perspectives]. *Gastroenterol Hepatol* 2003 Aug;26(7):417-20.
31. Madhok M, Scalzo AJ, Blume CM, Neuschwander-Tetri BA, Weber JA, Thompson MW. *Amanita bisporigera* ingestion: mistaken identity, dose-related toxicity, and improvement despite severe hepatotoxicity. *Pediatr Emerg Care* 2006 Mar;22(3):177-80.
32. Mitchell ST, Olson KR. Intravenous silibinin for the management of amatoxin poisoning: first usage in an American cohort. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46(5):396.
33. Ennecker-Jans SA, van Daele PL, Blonk MI, Varin DS, van Laar JA. [Amatoxin poisoning due to soup from personally picked deathcap mushrooms (*Amanita phalloides*)]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007 Mar 31;151(13):764-8.
34. Hofer JF, Egermann G, Mach K, Sommer K. [Treatment of *Amanita phalloides* poisoning with silybin in combination with penicillin and cortisone]. *Wien Klin Wochenschr* 1983 Apr 1;95(7):240-3.
35. Rambousek V, Janda J, Sikut M. [Severe *Amanita phalloides* poisoning in a 7-year-old girl]. *Cesk Pediatr* 1993 Jun;48(6):332-3.
36. Schleufe P, Seidel C. [Amatoxin poisoning during pregnancy]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003 Nov;38(11):716-8.
37. Svendsen BS, Gjellestad A, Eivindson G, Berentsen G, Jacobsen D. [Serious mushroom poisoning by *Cortinarius* and *Amanita virosa*]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002 Mar 20;122(8):777-80.
38. Unverir P, Soner BC, Dedeoglu E, Karcioğlu O, Boztok K, Tuncok Y. Renal and hepatic injury with elevated cardiac enzymes in *Amanita phalloides* poisoning: a case report. *Hum Exp Toxicol* 2007 Sep;26(9):757-61.
39. Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-Soule J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40(6):715-57.
40. Poucheret P, Fons F, Dore JC, Michelot D, Rapior S. Amatoxin poisoning treatment decision-making: Pharmacotherapeutic clinical strategy assessment using multidimensional multivariate statistical analysis. *Toxicol* 2010 Feb 10.
41. Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T, Eyer F, Gourdin C, Zilker T. [Amatoxin poisoning-Comparison of silibinin with a combination of silibinin and penicillin]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008 Oct;133(44):2261-7.
42. Giannini L, Vannacci A, Missanelli A, Mastroianni R, Mannaioni PF, Moroni F, Masini E. Amatoxin poisoning: a 15-year retrospective analysis and follow-up evaluation of 105 patients. *Clin Toxicol (Phila)* 2007 Jun;45(5):539-42.
43. Madaus AG 2010; [En ligne] <http://www.madaus.de/index.php?id=30> (consulté le 2010-03-16).
44. ApothéCure Inc. Injectables hard to find. 2010-03-16; [En ligne] http://www.apothecure.com/hard_to_find_injectables.php (consulté le 2010-03-16).
45. Santé Canada. Base de données des produits de santé naturels homologués. 2010; [En ligne] <http://webprod.hc-sc.gc.ca/inhpd-bdpsnh/start-debuter.do?language-langage=french> (consulté le 2010-03-16).
46. Gentès & Bolduc pharmaciens 2010; [En ligne] <http://www.gbpharma.ca/fr/> (consulté le 2010-03-16).
47. Dart RC, Borron SW, Caravati EM, Coughlin DJ, Curry SC, Falk JL, et collab. Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care. *Ann Emerg Med* 2009 Sep;54(3):386-94.