

Intoxications par les champignons : quels dangers ?



Pathologies circonstancielles

SRLF

9 décembre 2011

Philippe Saviuc

Centre de toxicovigilance, CHU, Grenoble

psaviuc@chu-grenoble.fr



Danger / risque



Danger

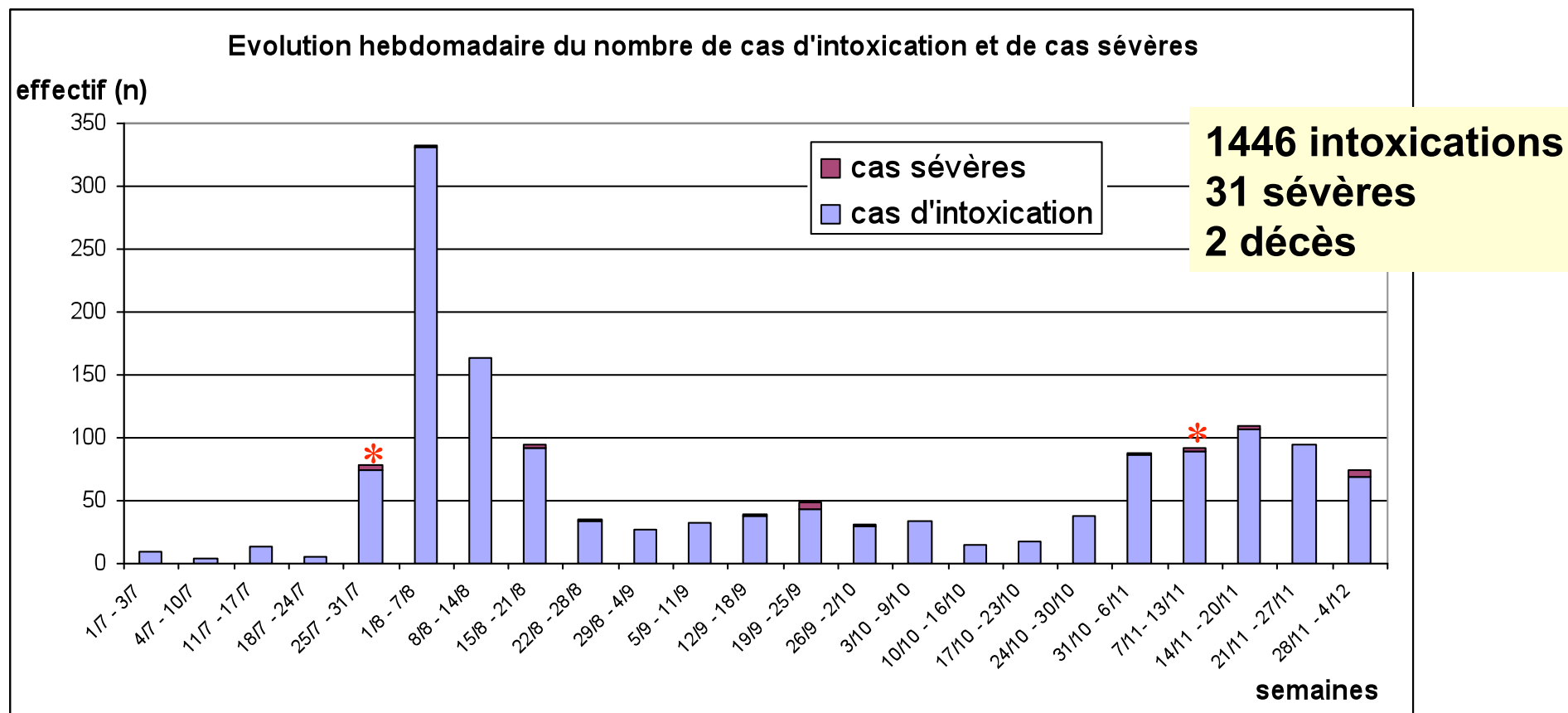
- Champignons mortels / toxiques / comestibles / ... ?

Risque

- Confusion avec une espèce mortelle / toxique...
 - (mé)connaissance du ramasseur
 - confirmation identification ?
 - Défaut de cuisson
 - Quantité absorbée
 - Sensibilité individuelle
 - intolérance (tréhalose)
 - idiosyncrasie
 - Effet circonstanciel (alcool)
-

Epidémiologie cas intox / sévères (PSS adapté)

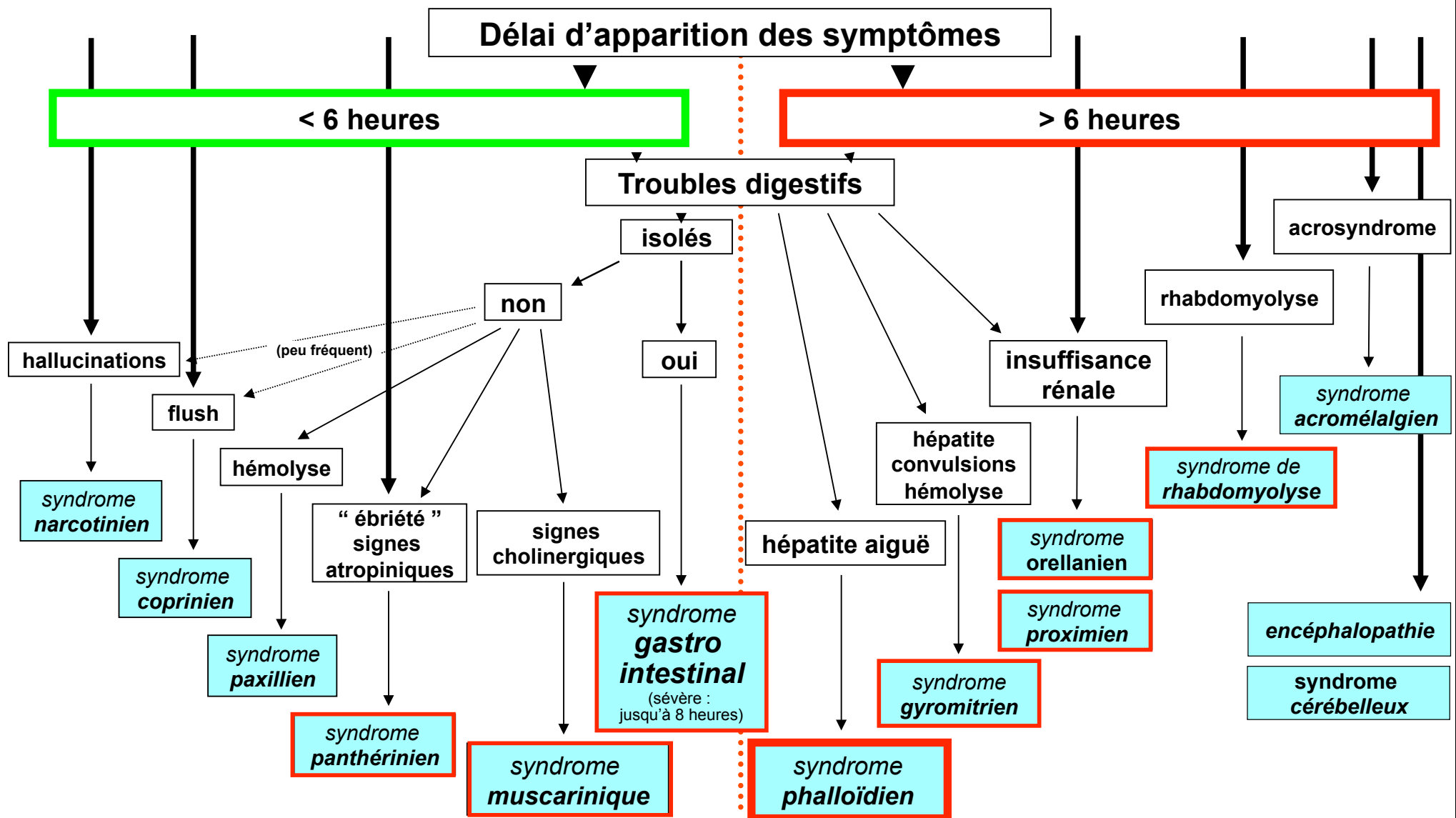
➤ Surveillance 2011 à partir des données des CAPTV



* cas avec décès

(Toxicovigilance / InVS, données non consolidées)

Délai et signes : ~ 15 syndromes



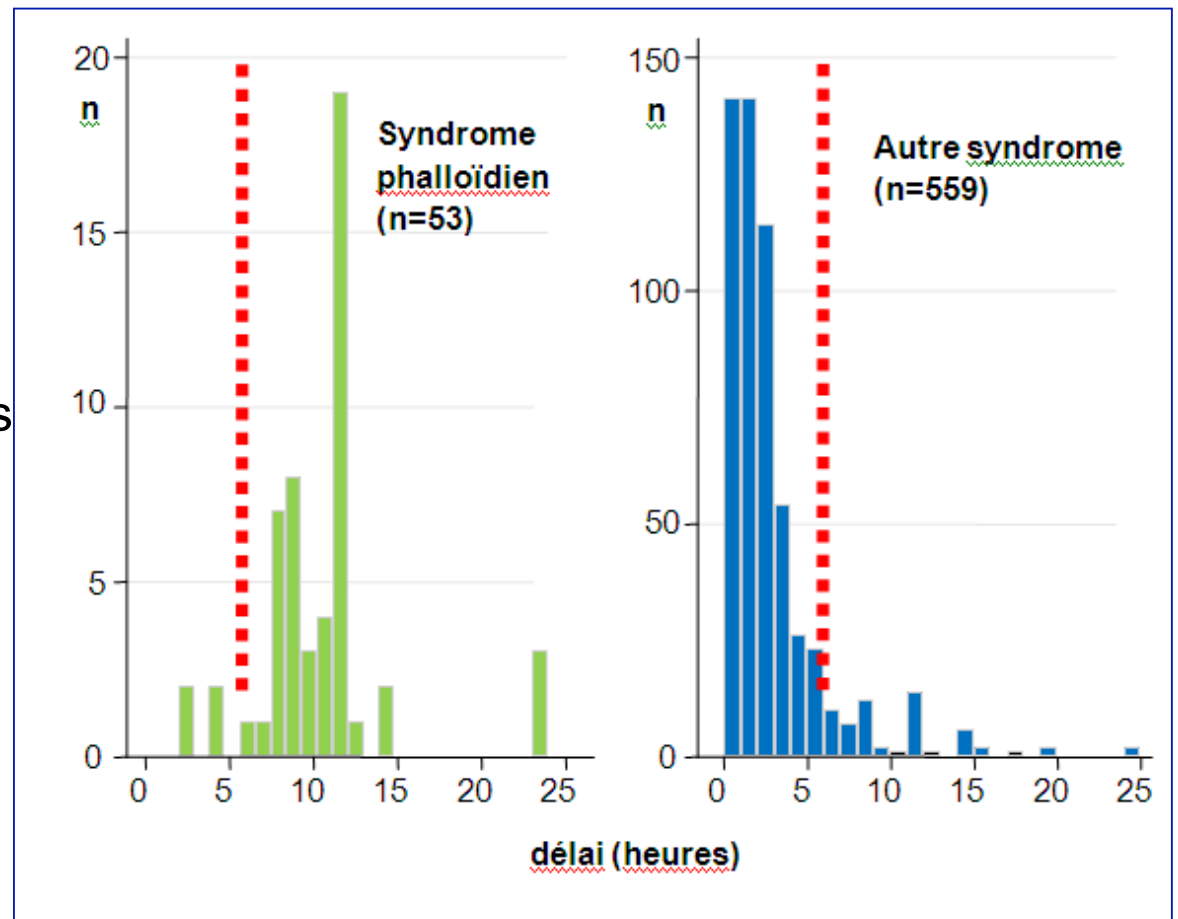
Le délai de 6 heures



- Historiquement pour gérer les cas de syndrome phalloïdien
 - « Des signes digestifs apparaissant plus de 6 heures après le repas impose l'hospitalisation »
 - Les « trous » de la règle des 6 heures
 - repas consécutifs : à quel repas relier les symptômes ?
 - mélanges d'espèces : 1 espèce « à latence courte » peut masquer les signes d' 1 espèce « à latence longue »
-

Le délai de 6 heures

- 2010, 612 cas inclus avec troubles digestifs et délai
- Parmi eux : 53 cas de syndrome phalloïdien (SP) (33 sévères ; 2 décès, 2 transplantations)
- Délai médian des signes digestifs
 - 11 h pour SP (n=53 ; 2-24 h)
 - 2 h sinon (n=559 ; 0,1-24 h)
- Règle des 6 heures
 - Se 92,5%, Sp 89,3%
 - VPP 45,0%, VPN 99,2%



A partir des données des CAPTV (Toxicovigilance / InVS)

Epidémiologie : cas sévères (PSS adapté)

Surveillance 2000 & 2011

Période	Cas intox	Cas sévères			
		sévères	décès	syndrome phalloïdien	synd. non phalloïdien
		n (réa)	n (greffe)	n (réa)	n (réa)
2 ^e sem 2010 (1/9-15/12)	1089	45 (32)	1 (2)	31 (25)	14 (7)
2 ^e sem 2011 (1/7-4/12)	1446	31 (12)	1	13 (8)	18 (4)
Total	2535	76 (44)	2 (2)	44	32

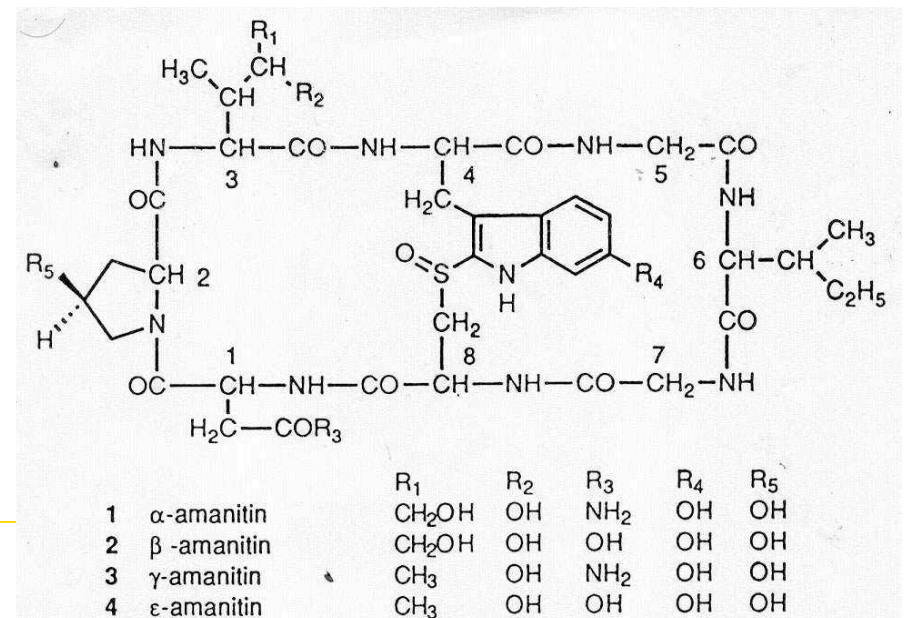
A partir des données des CAPTV (Toxicovigilance / InVS, données non consolidées)

Syndrome phalloïdien (44 sévères en 2 ans)

- Hépatite fulminante ; plus de 90% des décès / champignon
- Mortalité de l'ordre de 10%
- 2 enjeux en 2011
 - indication d'un traitement antitoxique
 - réunir précocement les facteurs pronostiques de l'irréversibilité de l'atteinte hépatique (→ filière de prise en charge) +++

➤ Toxines

- amatoxines : amanitines (α , β ...)
- virotoxines
- phallotoxines : phalloïdine...
- phallolysine (phalline)
- ...



Syndrome phalloïdien : dynamique et cinétique

➤ α -amanitine et hépatocytes

- emprunte le système de transport de macromolécules (OATP1B3)
- $\searrow$ RNA-polymérase II, $\searrow$ ARNm, $\searrow$ synthèse protéique
- nécrose et/ou apoptose
- mécanisme radicalaire ???

➤ cinétique α -amanitine

- résorption rapide, faible biodisponibilité
- non métabolisé
- excrétion bile cycle entéro-hépatique
- élimination par les selles ++
- excrétion rénale forme inchangée
- dans le plasma jusqu'à h48, dans les urines jusqu'à j5

Lames blanches

Anneau

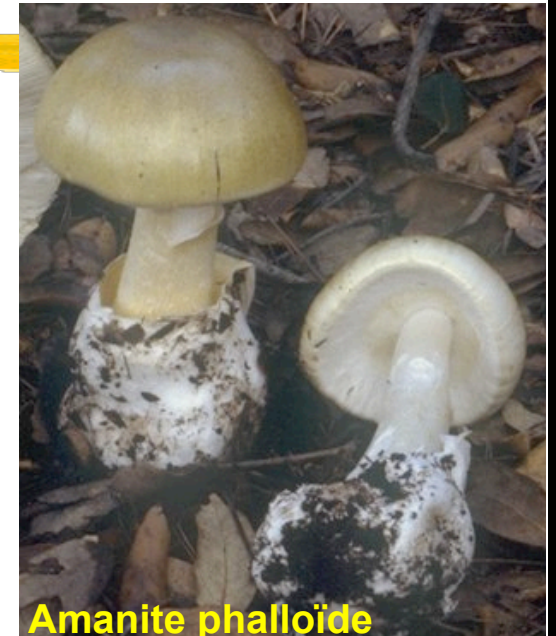
Volve en sac



Amanite phalloïde

Syndrome phalloïdien : clinique

- **Dans les 6-24 h** (moyenne 10-12 h)
 - vomissements abondants, diarrhée cholériforme
 - déshydratation ++, hypovolémie, IRF, choc
- **A partir de h36**
 - $\nearrow$ ASAT/ALAT (maxi j3-j5), hépatomégalie, ictère
- **Evolution**
 - normalisation en quelques jours OU
 - IHC ($\searrow$ TP, $\searrow$ F₅) à partir de h48 (maxi j3-j5)
 - somnolence, hémorragie, hypoglycémie, CIVD, IRA (j4-j5)
 - décès j6-j10
- **Dosage des amanitines urinaires surtout**
 - kit ELISA Bühlmann et/ou méthode propre à quelques CHU
 - entre h12 et h36 Se et VPN bonnes



Amanite phalloïde

Syndrome phalloïdien : gravité et pronostic

➤ Gravité

- critères selon ASAT/ALAT (> 1000 ou 2000 UI/L), bilirubinémie, état des fonctions hépatique et rénale
- courte latence ingestion - signes
- pas de corrélation avec concentration plasmatique d'amanitines

➤ Pronostic de l'irréversibilité de l'atteinte hépatique

- 1982, 205 cas : $\nearrow$ temps Quick (84% de décès quand TP $< 10\%$) [Floersheim]
- 2005 (Munich) : TP $< 25\%$
+ créatininémie $> 106 \mu\text{mol/L}$
entre j3 et j10 [Ganzert]
- 2007 (Beaujon) : diarrhée dans les 8 h
+ TP $< 10\%$ à j4



« Petites lépiotes brunes » (i.e. **Lépiote de Josserand**)

Syndrome phalloïdien : traitement phase d'état

- Compensation précoce pertes hydro-électrolytiques
 - Hydratation et fonction rénale correctes (diurèse 100-200 mL/h)
 - Epuration digestive
 - Charbon activé : dose initiale de 50-100 g (1 g/kg), puis répétées (25 g toutes les 4 à 6 h) ; efficacité à démontrer ; diarrhées à respecter
 - Epuration extrarénale non efficace
 - fixation protéique faible, V_d 0,5-0,9 L/Kg
 - mais concentration sanguine faible, élimination rapide du compartiment sanguin, mise en œuvre tardive de l'EER
 - Insuffisance hépatocellulaire de traitement non spécifique
 - dialyse albumine (MARS...) : passage cap aigu, meilleures conditions pré-transplantation, mais sans valeur épurative (amanitine)
 - Traitement antitoxique...
-

Syndrome phalloïdien : traitement antitoxique 1

- 20^{aine} d'antidotes testés dans le passé
- 3 se discute, tous sans efficacité démontrée
 - pénicilline G (300 000 à 1 000 000 UI/kg/j perfusion) ?
 - silibinine (Légalon Sil®, 20-30 mg/Kg/j, en 3-4 perfusions de 2 h
ATU nominative, RottaPharm-Madaus, tél. 06 11 14 90 12
ampoule de 350 mg, 150 € HT, livraison en 24 h
 - N-acétylcystéine (150 mg/kg IV en 60 min puis 300 mg/kg/j)
 - durée
 - pendant 2 j en l'absence de cytolyse
 - jusqu'à amélioration des ASAT/ALAT
 - jusqu'à la reprise des fonctions de synthèse hépatique



Amanite vireuse

Syndrome phalloïdien : traitement antitoxique 2

Bases physiopathologiques (Péni, Sil, NAC)

- Péni G et Sil $\searrow$ incorporation grosses molécules (OATP1B3)
- Sil
 - $\nearrow$ RNA-polymérase I et $\nearrow$ synthèse protéique
 - action stabilisante de membrane ($\searrow$ lipoperoxydation)
 - action anti-inflammatoire
 - action antiradicalaire (piégeur)
- NAC
 - action antiradicalaire (piégeur)
 - via régénération du glutathion ??



Galère marginée

Syndrome phalloïdien : traitement antitoxique 3

- Bases cliniques : études toutes rétrospectives, non contrôlées
 - 205 cas (1971-1980) : effet Péni + (effet Péni-Sil suggéré)
 - analyse rétrospective (1993) : les grade 3 ($\geq$ TP) traités par Sil ont guéri
 - NAC
 - diminution de la mortalité
 - études comparant mortalité séries NAC / historiques...
 - 2108 cas (2002) : effet + NAC et Sil mais pas Péni seule
 - Etude récente 367 cas (1980-2005) [Ganzert]
 - mortalité Sil seule 5,1%, Péni-Sil 8,8%
 - décès / recours transplantation dépendaient
 - du délai ingestion-signe ($\times 6$ si < 12 h)
 - du délai début Sil ($\times 3$ si > 24 h)
 - pas du traitement lui-même...
 - compétition voire antagonisme si Péni-Sil
- Donc à ce jour NAC-Sil, en documentant +++ les cas

Epidémiologie : cas sévères (PSS adapté)

Surveillance 2000 & 2011, hors syndrome phalloïdien

Période	n	Cas sévères hors syndrome phalloïdien				
		synd. muscarinien	synd. panthérinien	synd. orellanien	synd. proximien	synd. autres
2 ^e sem 2010 (1/7-15/12)	14	5	4	0	2	3*
2 ^e sem 2011 (1/7-4/12)	18	9	4	2	0	3**
Total	32	14	8	2	2	6

* coprinien 1 ; gastro-intestinal 1 ; « allergie » 1

** gastro-intestinal (IRA) 1 ; hémorragie digestive 2

A partir des données des CAPTV (Toxicovigilance / InVS, données non consolidées)

Syndrome muscarinien (14 sévères en 2 ans)

- Espèce à muscarine (~ acétylcholine, non hydrolysée par les cholinestérases)
- Terrain +++ (antécédents cardiocirculatoires)
- Quelques min-2 h
 - signes muscariniques avec tremblements, hypothermie
 - bradycardie sinusale (→ 30 bpm), collapsus (→ 70/40 mm Hg)
- Régression en qq heures (2 h, parfois jusqu'à h6)
- Réhydratation, atropine (0,5 mg, rarement à renouveler)
- Décès exceptionnel (terrain cardiovasculaire)



Clitocybe blanchi



Inocybe gausapata

Syndrome panthérinien (8 sévères en 2 ans)

- Confusion (plus rarement, prise volontaire)
- Isoxazoles (acide iboténique, muscimol) non dosables en routine
- **En 30 min-3 h**
 - troubles digestifs discrets, tachycardie sinusale, troubles visuels avec mydriase, agitation, hallucinations, confusion, obnubilation, délire
 - convulsions répétées, coma
- Traitement symptomatique (intubation, ventilation, benzodiazépine)
- Régression en 8-12 h



Amanite panthère



Amanite tue-mouche

Syndrome orellanien (2 sévères en 2 ans)

- Orellanine
 - dérivé bipyridylique : oxydation → radical / anion superoxyde
 - cible → épithélium tubulaire rénal)
- Signes digestifs **à partir de h12** (médiane 3 j)
- Tubulopathie aiguë : signes d'IRA → j15 (médiane 8-9 j)
- PBR : NTI (nécrose tubulaire, œdème interstitiel et fibrose)
- Dosage orellanine ?
- 50% IRA → IRC
- 2/3 IRC → terminale (dialyse, transplantation)



Cortinaire très joli



Cortinaire couleur de rocou

Syndrome proximien (2 sévères en 2 ans)

- Décrit depuis les années 90
- Signes digestifs **dans les 8-14 h**
- Dans les 1-4 j
 - IRA : tubulopathie aiguë n'évoluant pas → IRC
 - Hépatite toujours modérée ($\nearrow$ ASAT/ALAT < 15 N)
- EER 25% des cas
- Toxine inconnue
- Effet cardiaque ?



Amanite à volve rousse

Syndrome de rhabdomyolyse (0 en 2 ans)

- Depuis 1993
- Entre **h24 et j6**, après 3-6 repas consécutifs de « bidaou »
 - myalgies diffuses ++, racine des MI, impotence fonctionnelle, polypnée
 - $\nearrow$ CK ($\rightarrow$ 500 000 UI/L) sans hyperkaliémie ni IR
 - EMG/histologie : atteinte isolée du muscle (squelettique, diaphragme, coeur)
- Evolution
 - guérison en quelques jours OU
 - $\nearrow$ polypnée $\rightarrow$ défaillance respiratoire, troubles rythme cardiaque, choc cardiogénique réfractaire, décès
- Traitement symptomatique
- Bidaou /souris : $\nearrow$ dose-dépendante des CK
- Toxines inconnues
- Décret 2005 : interdiction commerce...



« Bidaou », tricholome équestre

Syndrome gastro-intestinal (6 sévères en 2 ans)

- Terrain +++ (âge, antécédents, traitements en cours..)
- **Délai < 3 h** ; conséquence des pertes digestives : hémococoncentration, déhydratation, collapsus, IRA
- Rarement : hémorragie digestive, délai plus tardif ►
- Particulièrement avec quelques espèces
- Toxines le plus souvent inconnues



Entolome livide



Pleurote de l'olivier

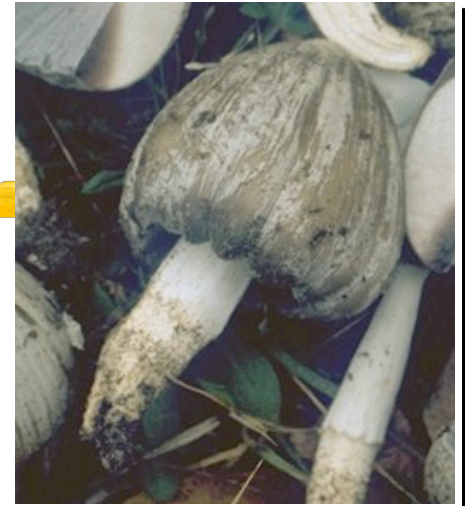


Tricholome tigré



Bolet Satan

Autres syndromes / réanimateur



Coprin noir d'encre

➤ **Syndrome coprinien** : syndrome antabuse sévère

- coprin noir d'encre + alcool
- inhibition de l'acétaldéhyde déshydrogénase
- **délai < 2 h**, flush syndrome, remplissage, amines

➤ **Syndrome gyromitrien** : convulsions ± atteinte hépato-rénale

- gyromitre confondu ou non
- gyromitrine inhibant la vitamine B6
- En **6-12 h**, céphalée, fièvre, convulsion, hépatite, IRA
- traitement symptomatique, vitamine B6 (25 mg/Kg AR)



Gyromitre géante

➤ **Syndrome paxillien** : hémolyse aiguë et ses conséquences

- **délai < 2 h**, « allergie »



Paxille enroulé

- 
- Intoxications graves : 3% des intoxications par champignons
 - 6 nouveaux syndromes en 20 ans : rester aux aguets devant tout **tableau « atypique »** ; prendre avis d'un CAPTV
 - **Identification** au mieux de l'espèce en cause : pharmaciens, mycologues d'association, laboratoire de faculté
 - Sérothèque / urothèque (prélèvement au décours admission) malgré l'absence de dosage le plus souvent (et de financement)
 - **Notification** à un CAPTV (selon les termes de la loi HPST 2009)
 - regroupement de cas à l'échelle du pays → signal émergent ?
 - toxicovigilance, surveillance
-