

Intoxication par champignons : les syndromes émergents

P. SAVIUC

1. Introduction

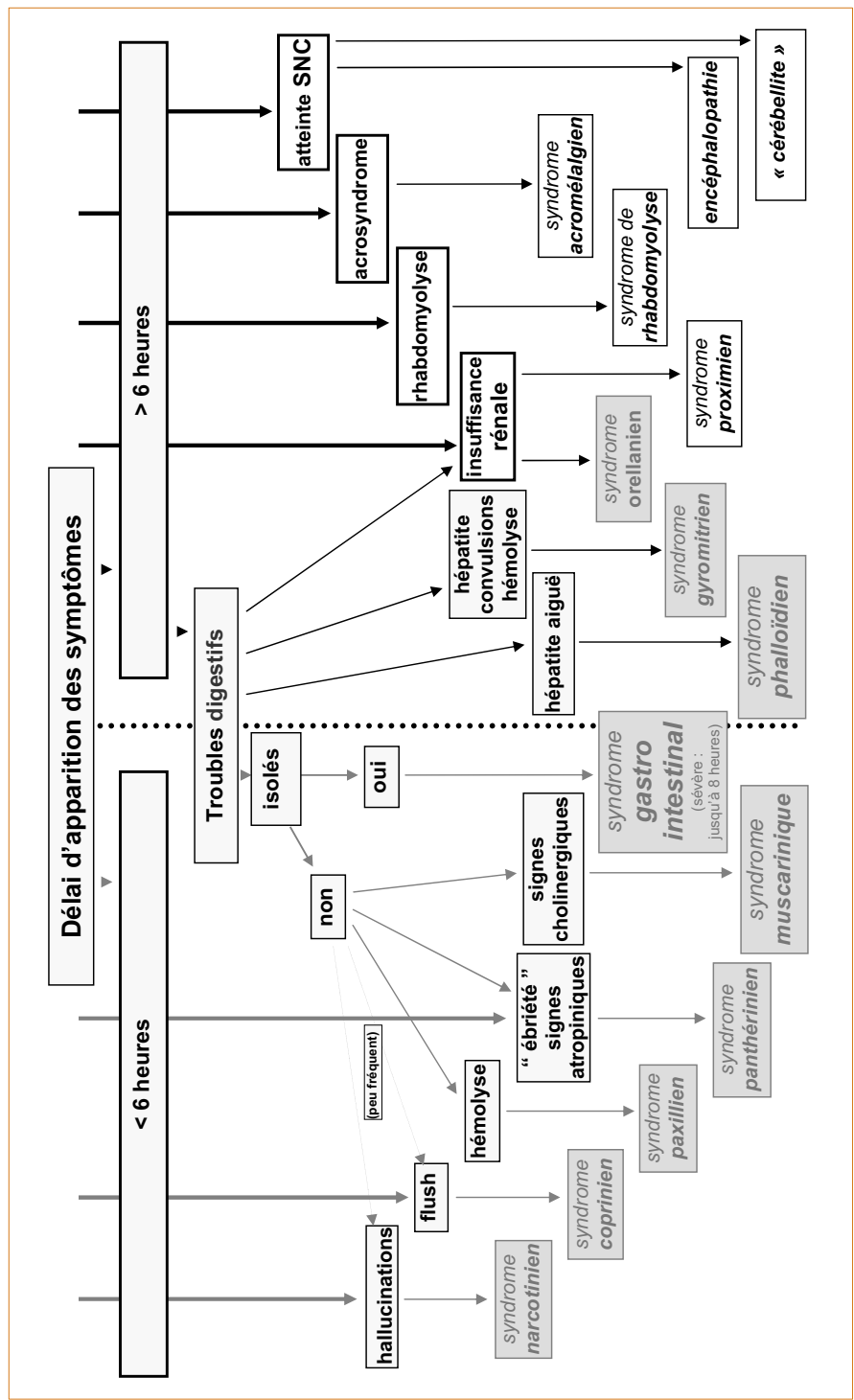
Selon les années, entre 1 000 et 2 000 intoxications par champignons, responsables de 2 à 5 décès (médiane 2) sont enregistrées par les centres antipoison français (1).

Environ une douzaine de syndromes d'intoxication (toxidrome) par champignons était connu jusqu'au début des années 1990, séparés entre les syndromes dont les premiers signes surviennent dans un délai ingestion/symptômes de moins de 6 heures (délai « court ») et ceux dont les premiers signes apparaissent dans un délai dépassant les 6 heures (délai « long »). Cette règle des 6 heures a été établie dans le seul objectif de pouvoir évoquer suffisamment tôt l'éventualité d'un syndrome phalloïdien, et ainsi mettre rapidement en œuvre la réanimation hydro-électrolytique. Cette règle peut être mise en défaut dans deux situations : lors de la consommation de champignons à plusieurs repas successifs (à quel repas attribuer les symptômes ?), ou lors de la consommation de mélanges d'espèces (les signes digestifs d'apparition précoce peuvent potentiellement masquer l'apparition de signes tardifs liés à un syndrome à délai long). Ces toxidromes sont résumés dans la **figure 1**, partie grisée.

Depuis le début des années 90, une demi douzaine de nouveaux toxidromes ont été décrits, apparaissant tous dans un délai long (2). Les deux plus fréquents en France sont le syndrome proximien et le syndrome de type cérébelleux lié à la consommation de morilles. Les autres sont exceptionnels, voire non décrits à ce jour en France.

Correspondance : P. Saviuc, Centre de Toxicovigilance, CHU, BP 217, F-38043 Grenoble cedex 9.
Tél. : 04 76 76 59 46 ; Fax : 04 76 76 56 70. E-mail : PSaviuc@chu-grenoble.fr

Figure 1 – Les syndromes d'intoxication par champignons (classiques en gris, nouveaux en noir).



2. Les nouveaux syndromes

2.1. Syndrome proximien

C'est une atteinte rénale d'apparition plus précoce que celle du syndrome orellanien ; elle n'en partage pas le pronostic rénal défavorable. Plusieurs dizaines de cas ont été décrits à partir des années 90 dans le sud de la France (Provence, Côte-d'Azur, Languedoc), en Italie, en Espagne, au Japon et en Amérique du nord (3, 4).

2.1.1. Espèces toxiques et confusions

– *Amanita proxima* (Amanite à volve rousse) dans le sud de la France, en Espagne et en Italie. Cette espèce peut être confondue facilement avec *Amanita ovoidea* (Amanite ovoïde) très proche, surtout quand les espèces sont jeunes. Par ailleurs, s'agissant d'amanites blanches, le risque de confusion avec une amanite responsable d'un syndrome phalloïdien (*A. verna*, par exemple) n'est pas à exclure.

– *Amanita smithiana* pousse en Amérique du nord (nord-ouest des États-Unis et sud-ouest du Canada) et *Amanita pseudoporphyria* en Asie.

Toxines et mécanismes d'action. L'acide 2-amino-4,5-hexadiénoïque est un acide aminé présent dans *A. smithiana* et *A. pseudoporphyria*. Cet acide aminé est fortement suspect d'être responsable de la néphrotoxicité ; il devrait être recherché dans *Amanita proxima*.

Clinique et traitement. Des signes digestifs apparaissent dans un délai de 8 à 14 heures (plus précocement si l'espèce est consommée crue) et l'atteinte hépatorénale dans un délai de 1 à 4 jours. Elle s'exprime cliniquement par des signes d'insuffisance rénale, une oligo-anurie associée à une élévation de la créatininémie (5). L'atteinte rénale est caractérisée histologiquement par une néphropathie tubulo-interstitielle aiguë, mais qui, à la différence de celle du syndrome orellanien n'évolue pas vers la chronicité. L'élévation des transaminases (ALAT) est limitée à 15 fois la limite supérieure des valeurs normales ; elle est rapidement réversible et traduit une hépatite cytolitique modérée.

Le traitement est symptomatique. Une épuration extrarénale est nécessaire dans un quart des cas, et l'évolution est favorable en 2 à 3 semaines. Aucune séquelle hépatique ou rénale n'a été à ce jour mise en évidence.

2.2. Syndrome acromélagien

C'est un acrosyndrome douloureux mimant une érythermalgie. Cette intoxication était déjà connue au Japon depuis la fin du 19^e siècle, mais pas en Europe. Une intoxication impliquant 5 personnes a été décrite en Savoie en 1996 (6) ; depuis des cas ont été diagnostiqués en Italie.

2.2.1. Espèces toxiques et confusions

- *Clitocybe amoenolens* (Clitocybe à bonne odeur) pousse en montagne à plus de 1 000 m d'altitude dans les Alpes françaises, en Italie (Apennins) et au Maroc (Moyen-Atlas). Il peut être confondu avec *Lepista inversa* (Clitocybe inversé) et *Lepista gilva* ; dans ces situations, l'odeur de ce Clitocybe permet généralement de le reconnaître.
- *Clitocybe acromelalga* pousse au Japon et en Corée du sud.

Toxines et mécanismes d'action. Les acides acroméliques ont été isolés dans les espèces japonaise et française. Ce sont des acides aminés neuro-excitateurs de structure proche de l'acide kaïnique, agonistes puissants non-NMDA du glutamate, responsables notamment de lésions médullaires chez le rat. L'ingestion de *C. amoenolens* chez l'animal a induit des lésions du système nerveux périphérique, qui se rapprochent des atteintes électromyographiques observées chez l'homme.

Clinique et traitement. Les signes d'érythermalgie apparaissent environ 24 heures après l'ingestion : ils débutent par des paresthésies (sensations de fourmillements, de courant électrique) ensuite remplacées par des sensations de brûlures douloureuses des mains et surtout des pieds. Ces signes évoluent par crises paroxystiques très douloureuses, nocturnes, déclenchés par le contact, la chaleur et la position déclive, accompagnés localement d'un œdème et au moment des crises d'un érythème cutané. L'électromyogramme montrait des lésions compatibles avec une polyneuropathie. Une atteinte des fibres végétatives non myélinisées a été suspectée. Ces manifestations persistent une à plusieurs semaines. Des séquelles définitives à type de paresthésies douloureuses ont été décrites dans un cas.

Le traitement est symptomatique. Les douleurs résistent aux antalgiques de palier I et II ; elles sont calmées par des bains d'eau froide ou glacée ; de la morphine et de la clomipramine ont été proposées. En lien avec le traitement classique de l'érythermalgie, de l'aspirine pourrait être administrée ; en lien avec le mécanisme glutamatergique, l'administration d'antagonistes du glutamate pourrait être théoriquement envisagée.

2.3. Rhabdomyolyse

Douze cas d'intoxications dont 3 avec décès sont survenus en France entre 1993 et 1998 lors de la consommation d'une espèce jusqu'alors très réputée (7). Des cas ont été aussi décrits en Pologne avec la même espèce.

Espèces toxiques et confusions. *Tricholoma auratum* est connu notamment sous le nom de Bidaou ; une synonymie avec *T. equestre* = *T. flavovirens* (Tricholome équestre) est discutée. Le décret du 19 septembre 2005 interdit la vente de *Tricholoma equestre* et des espèces proches.

Toxines et mécanismes d'action. Ils sont inconnus. Pour le Bidaou, le seul facteur de risque connu est le caractère massif de la consommation. L'élévation dose-dépendante mais modérée des CPK a été reproduite chez la souris. Une idiosyncrasie a été évoquée (facteur génétique ?).

Clinique et traitement. Entre 24 h et 6 jours après 3 à 6 repas consécutifs de Bidaou sont apparus :

- des myalgies diffuses mais prédominantes à la racine des membres inférieurs accompagnées d'une asthénie intense, une hypersudation ;
- puis une impotence fonctionnelle et une polypnée superficielle, traduction de l'atteinte musculaire ;
- des nausées et/ou des vomissements, jamais au premier plan.

Le bilan biologique montre une rhabdomyolyse massive, concernant principalement la fraction CPK-MM, contrastant avec l'absence de retentissement hydro-électrolytique (pas d'hyperkaliémie) et rénal. L'atteinte musculaire apparaît être isolée à l'électromyogramme comme à la biopsie musculaire. La guérison peut intervenir en quelques jours.

Dans les cas d'évolution défavorable (ils correspondent à des niveaux de CPK dépassant 100 000 UI/L), les premiers signes d'aggravation sont la majoration de la polypnée, l'apparition d'une défaillance respiratoire et de troubles du rythme cardiaque contemporain de l'atteinte myocarde. Le décès survient dans un tableau de myocardite toxique avec une insuffisance cardiocirculatoire réfractaire au traitement et une hyperthermie à 41 °C. L'examen histologique a montré une nécrose des muscles squelettiques, du diaphragme et du myocarde.

L'une des patientes décédées avait présenté un an auparavant un tableau de rhabdomyolyse après l'ingestion de Bidaou, sans que le diagnostic étiologique ne soit fait. Ceci soulève la question d'intoxications pouvant être passées inaperçues, comme de l'existence possible, après la consommation de quantités plus modérées, de formes frustes asymptomatiques ou paucisymptomatiques, n'ayant pas justifiées de dosage des CPK. Le traitement est symptomatique.

Depuis les années 1950 au Japon, *Russula subnigricans* avait la réputation d'être toxique et des décès lui ont été attribués, sans disposer de plus de détails physiopathologiques ou cliniques. L'ingestion de cette espèce a été responsable à Taïwan en 2001 de l'apparition d'une rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë, myocardite, œdème pulmonaire, tachycardie ventriculaire (8). Le délai d'apparition des premiers signes (quelques heures) et les quantités ingérées (faibles) sont cependant très différentes ce qui se passe avec le Bidaou.

2.4. Encéphalopathie et *Hapalopilus rutilans*

Une seule intoxication a été décrite en Allemagne en 1986 ; elle a impliqué 3 personnes et seul un enfant a présenté le tableau clinique complet (9). Cette espèce commune en France n'est pas consommée.

Espèces toxiques et confusions. *Hapalopilus rutilans* (Polypore rutilant) pousse sur du bois et peut être confondu avec *Fistulina hepatica* (Langue de bœuf), espèce comestible peu consommée.

Toxines et mécanismes d'action. La présence d'acide polyporique (dihydroxyquinone inhibant la dihydro-orotate déshydrogénase impliquée dans la synthèse des bases pyrimidiques) est connue de longue date. L'administration per os d'acide polyporique chez le rat a permis de reproduire certains signes de l'intoxication humaine.

Clinique et traitement. Les 3 intoxiqués ont présenté des nausées, des vomissements et une douleur abdominale 12 heures après l'ingestion. Chez l'un des enfants sont apparues après plusieurs heures une augmentation modérée des ALAT et de la créatininémie et une atteinte neurologique centrale (vertiges, ataxie, somnolence, troubles de la vision) régressives en quelques jours. Le tracé EEG montrait des signes non spécifiques diffus, « compatibles avec un œdème cérébral », encore présents à la 3^e semaine d'évolution. Aucun retentissement ultérieur sur le développement de cet enfant n'a été noté. Une coloration violette des urines est apparue au décours de l'ingestion. Elle a été rapprochée de la coloration que prend le champignon en contact avec une base forte. Le traitement est symptomatique.

2.5. Encéphalopathie convulsivante et *Pleurocybella porrigens*

Une épidémie est survenue au Japon en 2004 chez des insuffisants rénaux (environ 60 cas avec 15 décès) à la suite de la consommation de cette espèce, comestible réputé (10) ; le lien fait entre l'encéphalopathie et la consommation de cette espèce reste pour certains chercheurs controversé, malgré l'absence d'autres hypothèses. Cette espèce pousse dans l'Est de la France.

Espèces toxiques. *Pleurocybella porrigens* (Pleurote en oreille), consommée auparavant en tant que telle, même par des insuffisants rénaux.

Toxines et mécanismes d'action. Bêta-hydroxyvaline, lectines hémolytiques, thiocyanates et traces de dérivés cyanogénétiques isolés dans *Pleurocybella porrigens* sont aussi présents dans des espèces ou des aliments non reliés à une telle toxicité. Parmi les hypothèses avancées, les conditions climatiques/météorologiques propres à cette année auraient pu être propices à l'apparition d'une variété toxique.

Clinique et traitement. Quasiment tous les intoxiqués étaient porteurs d'une insuffisance rénale chronique et certains étaient dialysés. Les premiers signes sont apparus de quelques jours à 3 semaines après la consommation de quantités variables de ce champignon : dysarthrie, faiblesse des extrémités des membres, mouvements involontaires à type de tremblements, myoclonies, secousses musculaires et difficultés à la marche. Ces signes ont duré de 7 à 11 jours. À l'acmé sont survenus des troubles de conscience (jusqu'au coma) et des convulsions, résistantes au traitement, pouvant évoluer vers un état de mal convulsif. Un signe de Babinski, une

ataxie, une parésie voire une paralysie, des paresthésies cutanées étaient plus occasionnels. La tomодensitométrie et l'IRM, normales les premiers jours, ont objectivé vers le 6^e jour des lésions bilatérales intéressant les ganglions de la base du crâne et la substance blanche sous corticale. L'EEG montrait des décharges synchrones périodiques (PSD) et des pointes ondes. Le décès survenait dans un tableau de détresse respiratoire. Parmi les autres intoxiqués, les troubles de conscience pouvant persister plus d'un mois et des séquelles ont été rapportées ; la guérison *ad integrum* n'est survenue que dans 4 cas sur 10. La gravité de l'intoxication a été reliée non pas à la quantité ingérée mais à la sévérité de l'insuffisance rénale pré-existante. Le traitement est symptomatique.

2.6. Syndrome cérébelleux

Ce syndrome survenant à la suite de la consommation de morilles est sans relation avec le classique et bien connu syndrome digestif apparaissant dans un délai médian de 5 heures après l'ingestion d'espèces crues ou insuffisamment cuites. Alors que rétrospectivement des cas ont été retrouvés dans la base de données des centres antipoison dès 1976, ce syndrome n'a été reconnu qu'en 2006 (11). 129 cas ont été identifiés depuis 1976 (12).

Espèces toxiques et confusion. *Morchella esculenta* (Morille comestible), *Morchella conica* (Morille conique), *Morchella rotunda* (Morille ronde) et potentiellement d'autres espèces de morilles. La confusion avec *Gyromitra esculenta* (Gyromitre « comestible ») est classique ; elle a cependant été exclue dans ce syndrome.

Toxines. Elles sont inconnues à ce jour. L'ingestion de Morilles à un seul repas en grande quantité, ou lors de plusieurs repas consécutifs, est un facteur favorisant. Le rôle éventuel d'un défaut de conservation ou de cuisson n'a pas été démontré.

Clinique et traitement. Ce syndrome peut se définir par l'apparition dans un délai médian de 12 heures principalement de tremblements, de vertiges, de signes d'ébriété, de troubles de l'équilibre ou d'une ataxie. Des troubles digestifs peuvent accompagner ces signes. Des troubles oculaires polymorphes sont présents dans un quart des cas (myosis, mydriase, nystagmus, mouvements anormaux, vision floue, diplopie, diminution de l'acuité visuelle, phosphènes/éblouissement, troubles de l'accommodation). Une céphalée, des paresthésies, une contracture musculaire (parfois un véritable trismus), et la présence de sueurs sont plus rares. Au maximum, l'intoxiqué ne se tient pas debout, ne peut écrire, parle avec difficultés et ressent un plafonnement du regard. Le diagnostic topographique permet d'évoquer une atteinte cérébelleuse et du tronc cérébral. Les signes sont spontanément résolutifs en 12 heures environ.

Le traitement est le plus souvent inutile du fait de la résolution spontanée rapide, alors que d'autres hypothèses diagnostiques sont explorées.

Traitement. C'est le traitement symptomatique d'une éventuelle déshydratation.

3. Conclusion

Six nouveaux syndromes ont été identifiés en une quinzaine d'années. Ils partagent :

- un délai ingestion/début des symptômes long ;
- une émergence fréquente en plusieurs points du globe ;
- une investigation longue, parfois de plusieurs années, jonchées de fausses pistes, avec un défaut d'identification initiale des espèces ingérées quasi systématique.

Deux types de situation peuvent être démasquées :

- découverte de la toxicité alors inconnue d'une espèce confondue avec un comestible (*Amanita proxima*, *Clitocybe amoenolens*, *Russula subnigricans*, *Hapalopilus rutilans*),
- découverte de la toxicité d'une espèce comestible (*Tricholoma equestre*, *Pleurocybella porrigens*, Morilles).

4. Quelques réflexions sur la prise en charge de ces intoxications

Lors d'une intoxication par champignons, le praticien méconnaît habituellement les espèces ingérées. Le patient lui annonce (quand il les connaît) les noms des espèces consommés, des noms vernaculaires le plus souvent. Le praticien assoit la prise en charge à partir de la connaissance du délai entre le repas et l'apparition des premiers symptômes et à partir de l'analyse des symptômes sans avoir à (faire) identifier l'espèce en cause. Cependant, toutes discordances avec les connaissances acquises, vérifiées le cas échéant auprès d'un centre antipoison, imposent :

- d'éliminer une explication « de confort » souvent avancée le plus souvent sans vérifications : exclusion du rôle du champignon (« ça ne colle pas »), confusion avec une espèce toxique, espèces ramassées dans un site pollué, espèces insuffisamment cuites, « allergie », réaction individuelle (« idiosyncrasie »)... ;
- de documenter ces cas ;
- de faire récupérer les champignons ;
- de les faire identifier par un mycologue (propres contacts locaux, sinon les centres antipoison disposent d'un réseau de contacts avec un laboratoire universitaire, des pharmaciens compétents, des associations de mycologies...).

Ces conditions sont nécessaires à l'objectivation éventuelle de nouvelles espèces toxiques, voire de nouvelles formes cliniques d'intoxication par champignons.

Références bibliographiques

1. Saviuc P, Guyodo G, Garnier R et les Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV) d'Angers, Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Nancy, Reims, Rennes, Rouen, Strasbourg et Toulouse. Intoxications par champignons dans les CAPTV français entre 2000 et 2006. 45^e Congrès de la Société de Toxicologie Clinique (Bordeaux, 6-7 décembre 2007).
2. Saviuc P, Danel V. New syndromes in mushroom poisoning. *Toxicol Rev* 2006 ; 25 : 199-209.
3. Leray H, Canaud B, Andary C et al. Intoxication par *Amanita proxima* ; nouvelle cause d'insuffisance rénale aiguë. *Néphrologie* 1994 ; 15 : 197-9.
4. Warden CR, Benjamin DR. Acute renal failure associated with suspected *Amanita smithiana* mushroom ingestions: a case series. *Acad Emerg Med* 1998 ; 5 : 808-12.
5. De Haro L, Jouglard J, Arditi J, David JM. Insuffisance rénale aiguë lors d'intoxications par *Amanita proxima* : expérience du Centre Anti-poisons de Marseille. *Néphrologie* 1998 ; 19 : 21-4.
6. Saviuc PF, Danel VC, Moreau P-A et al. Erythromelalgia and mushroom poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001 ; 39 : 403-7.
7. Bédry R, Baudrimont I, Deffieux G et al. Wild-mushroom intoxication as a cause «of rhabdomyolysis”. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 798-802.
8. Lee PT, Wu ML, Tsai WJ et al. Rhabdomyolysis: an unusual feature with mushroom poisoning. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : E17.
9. Kraft J, Bauer S, Keilhoff G. Biological effects of the dihydroorotate dehydrogenase inhibitor polyporic acid, a toxic constituent of the mushroom *Hapalopilus rutilans*, in rats. *Arch Toxicol* 1998 ; 72 : 711-21.
10. Gejyo F, Homma N, Higuchi N et al. A novel type of encephalopathy associated with mushroom Sugihiratake ingestion in patients with chronic kidney diseases. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 188-92.
11. 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)
12. Saviuc P, Harry P. Existe-t-il un syndrome neurologique d'intoxication par les morilles ? Analyse des données des Centres antipoison et de Toxicovigilance 1976-2007. [http : //www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_Morilles_2008.pdf](http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_Morilles_2008.pdf).

