

Intoxication aiguë mortelle par la lépiote brune : à propos de 4 observations

**M. ZHIOUA, M. BEN KHELIL, M. ALLOUCHE, F. GLOULOU, M. SHIMI,
O. BAKIR, A. BANASR ET M. HAMDOUN**

1. INTRODUCTION

Chaque année la consommation des champignons est responsable des plusieurs milliers d'intoxications dont certaines sont mortelles. Les espèces de champignons les plus incriminés, dans ces décès, sont l'amanite phalloïde, l'amanite printanière, l'amanite vireuse et certaines petites lépiotes brunes. En Tunisie, l'automne 2008 a été marqué par des conditions météorologiques particulières avec notamment une pluviométrie, une humidité et une chaleur importantes. Ces conditions météorologiques interviennent pour beaucoup dans l'importance de la poussée fongique. Au cours de la même période, le Ministère de la Santé Publique Tunisien a recensé 64 cas d'intoxications par

des champignons dont 6 sont mortelles, 4 au nord du pays et 2 au sud. Les auteurs rapportent, dans cette étude, les quatre premiers cas d'intoxications phalloïdiennes mortelles, en Tunisie, par consommation de *Lepiota brunneoinarnata* (lépiote brune) confondues avec *Macrolepiota procera* (coulemelles).

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une famille comportant le père, la mère et quatre enfants ayant consommé des champignons cueillis par le père dans un bois avoisinant leur domicile. Ils ont tous présenté un tableau de gastro-entérite entre 7 et 12 heures après l'ingestion. Ils ont été hospitalisés pour suspicion d'intoxication fongique. Les deux parents ont présenté une évolution favorable avec une légère augmentation des enzymes hépatiques. Ils ont été hospitalisés pendant 3 jours chacun. Les 4 enfants, ont tous développé un tableau d'hépatite fulminante et sont tous décédés dans un délai allant de 1 à 11 jours après l'ingestion. L'identification botanique a été faite par un expert sur le reste de la cueillette. Le champignon ingéré est de la famille *lepiota brunneoinarnata* (Figure 1).

L'étude a consisté pour chaque cas en une analyse :

- du dossier médical d'hospitalisation au Centre Anti-poisons de Tunis ;
- du dossier médico-légal comportant, les données de l'autopsie et des examens anatomopathologiques.



Figure 1

3. RÉSULTATS

Il s'agit de 4 cas d'intoxications aiguës mortelles par la lépiote brune, deux garçons et deux filles avec un sexe ratio de 1. L'âge moyen des victimes est de 9 ans avec des extrêmes de 3 et 15 ans. L'intoxication était collective et accidentelle, chez des enfants d'une même fratrie, en saison automnale en zone montagneuse dans un milieu rural. Le délai d'apparition des manifestations cliniques et de prise en charge par rapport à l'ingestion est en moyenne de 7 à 12 heures. L'anamnèse et l'étude clinique permettent une forte suspicion du diagnostic d'intoxication par des champignons. Les caractéristiques cliniques sont résumées dans le tableau 1.

Les patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique comportant des antispasmodiques, des antiémétiques, le respect de la diarrhée et une réhydratation large à l'admission et de réanimation dès l'apparition des signes de gravité. Les examens biologiques révèlent une atteinte hépatique sévère, Alanine-aminotransférase[ALAT] et Aspartate-aminotransférase[ASAT] à 100-250 fois la normale et une importante

diminution du temps de prothrombine[TP]. L'évolution des marqueurs biologiques est résumée dans le tableau 2.

La recherche de toxique dans les matrices biologiques n'a pas été pratiquée.

L'analyse macroscopique a porté sur divers organes thoraciques, abdominaux et le cerveau. Il a été noté notamment, un œdème cérébral très intense et un aspect pâle et bigarré du foie.

Les données anatomopathologiques sont résumées dans le tableau 3.

L'examen histologique des différents prélèvements d'organes montre une atteinte élective du foie. L'examen en microscopie optique révèle au niveau du foie une nécrose hémorragique hépatocytaire péricentrolobulaire (Figure 2).

4. DISCUSSION

Les intoxications par les champignons sont le plus souvent des intoxications collectives survenant avec

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques.

Cas	n° 1	n° 2	n° 3	n° 4
Sexe	Féminin	Masculin	Féminin	Masculin
Âge (années)	6	15	12	3
Incubation (heures)	7	7	12	7
1 ^{er} jour	Douleurs abdominales ; Vomissements ; Diarrhée ;	Douleurs abdominales ; Vomissements ; Diarrhée ;	Douleurs abdominales ; Vomissements ; Diarrhée ;	Douleurs abdominales ; Vomissements ; Diarrhée ;
2 ^{ème} jour		Obnubilation ; Déshydratation extra cellulaire	Déshydratation extra cellulaire	Altération de l'état hémodynamique.
3 ^{ème} jour		Hématémèse et melânas	Coma profond	Troubles de la conscience
4 ^{ème} jour			TDM cérébrale : œdème et hémorragie méningée	Défaillance multi viscérale
Décès	1 ^{er} jour	3 ^e jour	11 ^e jour	4 ^e jour

Tableau 2 : Résumé des anomalies biologiques

Cas	Constantes	1 ^{er} jour	2 ^{ème} jour	3 ^{ème} jour
n° 1	ASAT (n<40UI/l) ALAT (n<50UI/l) TP Créatinine (mmoles/l)			
n° 2	ASAT (n<40UI/l) ALAT (n<50UI/l) TP Créatinine (mmoles/l)	99 74 30 %	2279 2110 10 % 35	5400 5500 Incoagulable
n° 3	ASAT (n<40UI/l) ALAT (n<50UI/l) TP Créatinine (mmoles/l)	99 74 48	4969 4569 10% 50	>10 000 >10 000 Incoagulable 36
n° 4	ASAT (n<40UI/l) ALAT (n<50UI/l) TP Créatinine (mmoles/l)	101 61 94	5638 3929 10% 128	>10 000 >10 000 Incoagulable 224

Tableau 3 : Résumé des anomalies autopsiques et histologiques

Cas	Téguments	Cerveau	Foie	Histologie hépatique
n° 1		Œdème+++	Aspect pâle et bigarré	Nécrose hépatocytaire massive centrolobulaire périportale
n° 2	Ictère+++	Œdème+++	Aspect pâle et bigarré	Nécrose hépatocytaire massive centrolobulaire périportale avec infiltrat inflammatoire dense, polymorphe, riche en polynucléaires neutrophiles.
n° 3	Ictère+++	Œdème+++ Hémorragie méningée	Aspect pâle et bigarré	Nécrose hépaocytaire submassive avec zones péri centrolobulaires épargnant partiellement les zones périportales.
n° 4		Œdème+++	Aspect pâle et bigarré	Nécrose hépatocytaire massive centrolobulaire périportale

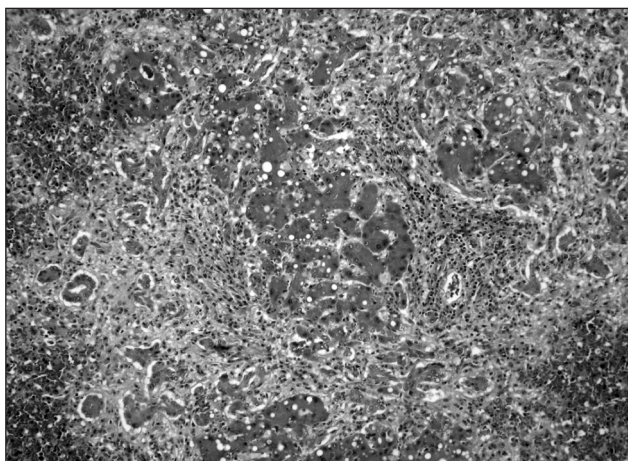


Figure 2

une prédominance automnale [3, 5-6]. Les syndromes liés à l'ingestion des champignons contenant des substances toxiques, peuvent être divisés, classiquement, en deux groupes :

- ceux montrant des signes cliniques précoces avec un temps d'incubation inférieur à six heures : n'engageant qu'exceptionnellement le pronostic vital et sont les plus fréquemment rencontrés ;

- ceux montrant des signes cliniques tardifs avec un temps d'incubation supérieur à six heures : peuvent être définis comme la conséquence d'une atteinte lésionnelle d'un organe, consécutive à l'action cytotoxique d'un composé du champignon. La latence séparant l'ingestion des champignons de l'apparition des signes cliniques correspond au temps nécessaire à la constitution de la lésion.

Cette règle peut être prise par défaut dans deux situations :

- lors de la consommation des champignons à plusieurs repas successifs ;

- lors de la consommation de mélanges d'espèces, les signes digestifs liés à la consommation de l'espèce à incubation courte peuvent masquer l'apparition de ceux liés à l'espèce à incubation longue.

La majorité des intoxications mortelles aux champignons est due à des champignons contenant des amatoxines. L'amanite phalloïde et l'amanite vireuse sont en cause le plus souvent. Classiquement la lépiote brune est rarement en cause. L'intoxication par la lépiote brune entraîne un syndrome phalloïdien. Ce syndrome phalloïdien fait partie des syndromes fongiques particulièrement graves engageant le pronostic vital chez

les personnes intoxiquées. Il doit être suspecté chaque fois que le délai d'incubation dépasse six heures.

Le syndrome phalloïdien est caractérisé par une atteinte digestive, essentiellement intestinale, et hépatorénale avec une évolution triphasique pathognomonique [9].

- La première phase : survient après un délai de latence de 6 heures pouvant aller jusqu'à 20 heures [13], il correspond au délai d'action cytotoxique des toxines [3]. Cette première phase est caractérisée par l'apparition de nausées, de vomissements, de coliques abdominales et d'une diarrhée aqueuse cholériforme pouvant aboutir à une déshydratation voir même un choc hypovolumique.

- La deuxième phase : survient entre 18 et 36 heures après l'ingestion du champignon et est marquée par l'amélioration de la symptomatologie digestive avec une élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, LDH) et souvent asymptomatique.

- La troisième phase : survient entre le 2^e et le 6^e jour après l'ingestion et est marquée par l'apparition d'une insuffisance hépatique, parfois une insuffisance rénale aiguë organique, une gastroentérite sévère et parfois une insuffisance pancréatique aiguë [3, 5-6, 9-10, 13].

Dans la 1^{ère} observation, l'évolution du syndrome phalloïdien est atypique. Le décès survenu 7 heures après l'ingestion du champignon est secondaire à une déshydratation associée à une hépatite fulminante confirmée par l'autopsie et l'examen histologique. S'agissait-il d'une prise de champignon avant le repas incriminé (même si l'enfant était asymptomatique durant les jours avant l'intoxication) ? Ou était-ce une intoxication très sévère avec une consommation de quantités très élevée de toxine ?

La pathogénie des champignons résulte de l'action des toxines qu'ils comportent. Les principales toxines sont les phalloïdines : héptapeptides cycliques de PM 900d et l'amatoxine (α amanitine) octapeptide thermostable et facilement dialysable de PM 900d [4].

Les phalloïdines ont une action sur la membrane cellulaire des entérocytes à l'origine de troubles intestinaux notamment une diarrhée aqueuse cholériforme. Les amatoxines inhibent la synthèse protéique par blocage de l'ARN polymérase II d'où inhibition de la synthèse de l'ARNm, cette action cytotoxique survient préférentiellement au niveau des hépatocytes, des entérocytes et des cellules rénales [1, 3-4, 6, 9-11].

Les amatoxines sont résorbées au niveau de l'intestin. Ils sont sujets à un premier passage hépatique important (biodisponibilité 1%). Elles pénètrent dans les hépatocytes puis sont excrétés au niveau de la bile et subissent un cycle entéro-hépatique. L'élimination est essentiellement rénale (85%) avec un pic au 3^e-4^e jour après l'ingestion. Les amatoxines non résorbées sont éliminées dans les fèces. Elles sont excrétées dans le lait maternel mais ne traversent pas la barrière placentaire [1, 3-4].

Le dosage de l'amatoxine peut se faire par HPLC avec un seuil de détection de 3ng/ml sur le champignon ou sur des matrices biologiques : sang, sérum et urine, celle-ci est le milieu de choix pour la recherche et le dosage de l'amatoxine. Le pic de concentration dans les urines se situe au 3^e jour de l'ingestion avec une disparition complète à partir du 5^e jour [1]. La recherche est possible par les méthodes ELISA et RIA [1, 6].

Les espèces contenant des amatoxines et pouvant occasionner un syndrome phalloïdien sont les amanita (phalloïde, virosa et verna), Galerina (autumnalis, marginata, venerata) et Lepiota (brunneoincarnata, brunneolilacina, helveola, jasserandii) [3, 6, 11].

L'amanita phalloïde contient environ 0,2 – 0,4 mg d'amatoxine par gramme de champignon frais [4].

La dose létale est estimée à 0,1 mg/Kg soit environ 30 à 50 mg d'amanita, 100g de lépiota ou 100 à 150g de galerina [3-4, 6].

Les syndromes secondaires à l'ingestion de lépiote sont moins sévères avec un taux de mortalité moindre comparé à ceux secondaires à l'ingestion d'amanita phalloïde [5, 10-11]. Peu d'auteurs ont rapportés des intoxications mortelles par ingestion de lépiota brunneoincarnata [10].

Les facteurs de mauvais pronostic pouvant prédire l'évolution fatale et indiquer une transplantation hépatique sont un délai de latence entre l'ingestion et l'apparition des signes cliniques supérieur à 6 heures et une diminution du TP <20% qui persiste au-delà du 4^e jour d'évolution [3, 7, 10]. D'après nos cas, l'âge jeune serait aussi un facteur de mauvais pronostic des intoxications par les champignons.

Par ailleurs, le taux de la créatinine, de la bilirubine, des enzymes hépatiques et du pH sanguins ainsi que l'apparition ou non d'une encéphalopathie hépatique ne sont pas des éléments corrélés à la gravité de l'intoxication ni à son évolution défavorable.

En l'absence d'antidote spécifique, le traitement [3, 5-6, 9-11, 13] repose sur :

- une réanimation symptomatique (mise de sonde nasogastrique, administration de charbon activé, réhydratation et équilibration de l'équilibre hydroélectrolytique, gastroprotecteurs, une assistance respiratoire si coma ou détresse respiratoire)

- un traitement antitoxine : plusieurs molécules sont utilisées notamment la pénicilline G, la silymarine, la plicybine, le N acétylcystéine, les antioxydants, mais dont l'efficacité reste discutable. Dans une méta-analyse portant sur 2108 patients hospitalisés pour une intoxication par des champignons à amatoxines, Enjalbert et coll [17] ont constaté que plusieurs molécules sont utilisées comme antitoxines sans pour autant montrer une efficacité, parmi elles la Pénic G est la molécule la plus prescrite.

- la greffe hépatique dont l'indication doit être posée précocement.

Différents auteurs ont décrit l'utilisation d'un nouveau système de suppléance artificielle du foie (système MARS™) utilisé dans les insuffisances hépatiques aiguës en attente d'une transplantation hépatique. L'efficacité de ce système pour cette indication n'est pas encore démontrée [6].

Dans les intoxications graves, il faudra penser à transférer le patient dans un service de réanimation dans une institution pouvant permettre une transplantation hépatique. Ceci permettra de garantir une hydratation adéquate avec un équilibre hydroélectrolytique, une surveillance clinique et biologique afin de pouvoir indiquer une transplantation hépatique en temps opportun [5, 10].

Les biopsies hépatiques ne sont pas faites systématiquement. Stickel et coll. [4] décrivent à l'histologie la présence d'une stéatose hépatique avec une nécrose hémorragique centrolobulaire. Ceci concorde avec nos constatations.

La cueillette des champignons peut prêter à confusion. Des espèces peuvent se ressembler et les champignons peuvent changer d'aspect avec les changements climatiques. Les lépiotes peuvent être confondues avec des petites coulemelles qui, elles, sont comestibles [6, 11]. D'où l'intérêt de la prévention en informant la population des dangers de la cueillette dans les bois par des personnes non expérimentées.

5. CONCLUSION

L'intoxication par les champignons, même ceux réputés non mortels, peut être grave et à évolution rapidement fatale. En raison de la méconnaissance de ce type d'intoxication, le diagnostic et la prise en charge thérapeutique sont parfois retardés. Ce retard risque d'être à l'origine des conséquences graves notamment en cas d'intoxication phalloïdienne. Toute intoxication par des champignons nécessite une analyse des manifestations cliniques et biologiques et de leur évolution et si possible une identification du champignon en cause. En l'absence de traitement antidotique spécifique, l'identification du champignon ne doit pas retarder la prise en charge. En Tunisie le risque d'intoxication par les champignons est lié à une imprudence ou à une méconnaissance des espèces des champignons toxiques. Des mesures préventives à prendre par les autorités sanitaires, pour réduire le risque d'intoxications par ces champignons sont nécessaires. ■

RÉFÉRENCES

- [1] VETTER J., « Toxins of amanita phalloïdes » *Toxicon* 1998; 36(1):13-24 .
- [2] BRONSTEIN AC, SPYKER DA, CANTILENA LR, GREEN JL, RUMACK BH, HEARD SE. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report. *Clinical Toxicology*. 2008; 46: 927-1057.
- [3] SALVIUC P, FLESCH F, DANE V., « Intoxications par les champignons : syndromes majeurs », In: *Toxicologie-Pathologie professionnelle*. Encyl Med Chir. Paris: Elsevier SAS; 2003 [16-077-A-10, 10 p.].
- [4] STICKEL F, EGERER G, SEITZ HK., « Hepatotoxicity of botanicals », *Public Health Nutrition*, 2000; 3(2):113-124.
- [5] KLISNICK A, SORIANO C, STOLTZ A, SCHMIDT J, GAZUY, GUILLOT J, et al. « Syndrome para phalloïdien par ingestion de *Lepiota brunneoincarnata*. A propos d'un cas d'évolution favorable », *Reanim Urgences*, 2000;9:150-1.
- [6] DELACOURA H, FRITSCH N, ROCHE C, GENTILE A, TRAN-VAN D, GARDET V., « Intoxication phalloïdienne par consommation de *Lepiota brunneoincarnata* », *IBS*, 2009; 24: 50-5.
- [7] ESCUDIE L, FRANCOZ C, VINEL JP, MOUCARI R, COURNOT M, PARADIS V, SAUVANET A et al., « Amanita phalloïdes poisoning: Reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation », *Journal of Hepatology*, 2007;46: 466-73.
- [8] BROUSSARD CN, AGGARWAL A, LACEY SR, POST AB, GRAMLICH T, HENDERSON JM et al., « Mushroom poisoning – from diarrhea to liver transplantation », *Am J Gastroenterol* 2001;96:3195-8.
- [9] DIAZ JH., « Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings », *Crit Care Med*, 2005;33:427-436.
- [10] RAMIREZ P, PARVILLA P, SANCHEZ-BUENO F, ROBLES R, PONS JA, BIXQUERT V, et al., « Fulminant hepatic failure after *Lepiota* mushroom poisoning », *J Hepatol*, 1993;19:51-4.
- [11] ROUX X., LABADIE P., MORAND C., FONTAINE B., COUTANT G., « Intoxication par *brunneoincarnata* : à propos de deux cas », *Ann Fran Anesth Rea*, 2008 ;27:450-2.
- [12] MAS A., « Mushrooms, amatoxins and the liver », *J Hepatol* 2005;42:166-219.
- [13] MEGARBANE B, DEYE N, BAUD F., « Foie toxique : mécanismes lésionnels et thérapeutiques pharmacologiques spécifiques », *Réanimation* 2007; 16 : 632-42.
- [14] HERRAEZ GARCIA J, SANCHEZ FERNANDEZ A, CONTRERAS SANCHEZ P., « Fatal *Lepiota brunneoincarnata* poisoning », *An Med Interna*, 2002 Jun;19(6):322-3.
- [15] PUIG HERNANDEZ A, CHUMILLAS CORDOBA C, CAMPRONON CALVERAS J, DE FRANCISCO ENCISO E, FURIO MARCO MP, FERRAN MARTINEZ G. « *Lepiota brunneoincarnata* fatal intoxication », *An Med Interna*, 2001 Sep;18(9):481-2.
- [16] ENJALBERT F, RAPIOR S, NOUGUIER-SOULÉ J et al, « Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis » *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40:715-757.