

Intoxications par les cortinaires.

Analyse des cas de la littérature

Ph. Saviuc¹, D. Garon¹, V. Danel¹ et J.-M. Richard²

¹Unité de toxicologie clinique, Département pluridisciplinaire de médecine, Centre hospitalier universitaire de Grenoble;

²Département de pharmaco-chimie moléculaire, UFR de pharmacie, Université Joseph Fourier, Meylan

Résumé • Summary

Les intoxications par cortinaires sont caractérisées par l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë (IRA). L'objectif de cette revue de la littérature est de mieux décrire les principales caractéristiques de l'intoxication.

Méthodes. La recherche bibliographique a été réalisée à partir d'index de périodiques et d'interrogations de base de données.

Résultats. Deux cent quarante-cinq cas d'intoxication ont été sélectionnés parmi lesquels 90 sont détaillés. L'intoxication débute par des troubles digestifs, apparaissant dans un délai médian de trois jours, et qui précèdent l'atteinte tubulo-interstitielle plus tardive (médiane 8,5 jours). Une éventuelle toxicité hépatique et musculaire est discutée. Le traitement est symptomatique. La moitié des IRA a évolué vers la chronicité; les deux tiers des insuffisances rénales chroniques sont parvenues au stade d'insuffisance rénale terminale.

Conclusion. Le sévère pronostic rénal de l'intoxication est rappelé. Lors du diagnostic d'une tubulopathie aiguë, une ingestion de cortinaires doit être recherchée jusqu'à deux semaines avant l'apparition des premiers signes.

Mots clés. Intoxication par champignon – Cortinaires – Orellanine.

Cortinarius spp. poisoning is characterized by a delayed acute renal failure (ARF). The main features of this severe poisoning are still poorly known and often overlooked. The aim of this review of the literature was a better description of *Cortinarius spp.* poisoning. Methods. The main medical databases were searched and analysed.

Results. 245 cases were collected and 90 cases could be analysed in details. Gastrointestinal disorders appeared a few days after the ingestion of the mushrooms (median: three days). The renal phase is delayed (median: 8,5 days). Hepatic failure and muscular lesions are highly questionable. Treatment is supportive. In half of the cases, ARF progressed towards chronic renal failure, which progressed in 70% of the cases towards terminal renal failure.

Conclusion. *Cortinarius spp.* poisoning is severe. Ingestion of *Cortinarius* species must be systematically suspected whenever tubulo-interstitial nephritis is diagnosed.

Key words. Mushrooms poisoning – *Cortinarius* – Orellanine.

Des insuffisances rénales aiguës (IRA) consécutives à l'ingestion de champignons sont rarement rapportées: les espèces responsables appartiennent pour la plupart au genre *Cortinarius*. Grzymala a rapporté les premières intoxications en Pologne dans les années 1950; il a décrit le syndrome orellanien et a identifié l'espèce responsable *Cortinarius orellanus*.¹ Depuis, d'autres cortinaires ont été incriminés. L'objectif de cette revue de cas est de préciser les principales caractéristiques du syndrome orellanien et les modalités de sa prise en charge.

■ Méthodes

La recherche bibliographique a été réalisée à partir:

- De périodiques: *British Medical Journal*, *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, *Human and Experimental Toxicology*, *Intensive Care Medicine*, *Journal d'Urologie et de Néphrologie*, *Journal of American Medicine Association*, *Journal de Toxicologie Clinique et Expérimentale*, *Journal of Toxicology Clinical Toxicology*, *La*

Presse médicale, *Néphrologie*, *The Lancet*, *The New England Journal of Medicine*, *Toxicological European Research*.

- D'interrogations de bases de données: *Abstracts of Mycology*, *Current Contents*, *Medline*, *Pascal*, *Poisindex*, *Toxicology Abstracts*, *Toxline*.

- Des mots clés: intoxications, champignons, IRA, syndrome orellanien, orellanine, cortinaires, *Cortinarius*, *orellanus*, poisoning, mushrooms, mushroom poisoning, et acute renal failure.

Les articles retenus devaient être publiés en anglais ou français, ou devaient comporter un résumé détaillé.

■ Résultats et discussion

Trente publications ont été rassemblées décrivant 245 intoxications dans onze pays (Tableau I): 55 cas individuels¹⁻²⁰ et 190 cas agrégés provenant de séries.^{1,21-27} L'analyse détaillée a été conduite à partir des 90 cas les mieux documentés. Les séries de cas agrégés ont pu apporter une information complémentaire.

Tableau I : Distribution géographique des 245 cas.

Pays	n	Références
Allemagne	2	14
Angleterre	2	19
Autriche	16	15, 16, 18, 27
Espagne	1	20
Finlande	9	24, 26
France	45	2, 5-7, 10-13, 25
Irlande	3	3, 4
Italie	3	17, 23
Pologne	135	1
Suède	26	8, 21
Suisse	3	9, 22

Enfin des publications décrivent des intoxications rapportées à des cortinaires, mais dont l'imputabilité est douteuse.²⁸⁻³¹ Les 90 cas concernent 60 hommes (âge moyen 28 ans), 26 femmes (âge moyen 36 ans) et 4 intoxiqués dont le sexe n'est pas précisé.

● Phase pré-rénale du syndrome orellanien

Le syndrome orellanien est caractérisé par une tubulopathie aiguë d'apparition retardée, pouvant évoluer vers l'insuffisance rénale chronique (IRC). Une phase gastro-intestinale, pré-rénale, est bien décrite dans 82 cas (Tableau II). Elle se manifeste initiale-

Tableau II : Principaux symptômes de la phase pré-rénale (n = 82).

Symptômes	n	%	Délai médian (j)
Vomissements	52	62,7	3
Polydypsie	38	45,8	3
Douleurs lombaires	30	36,1	5
Nausées	30	36,1	3
Douleurs abdominales	20	24,1	3
Céphalées	15	18,1	4
Polyurie	15	18,1	-
Asthénie	14	16,9	3
Diarrhée	14	16,9	3
Anorexie	12	14,5	3
Myalgies	9	10,8	4
Malaise	8	9,6	3
Paresthésie	7	8,4	4
Constipation	5	6,0	-
Frissons	5	6,0	-
Somnolence	4	4,8	-
Vertiges	4	4,8	-
Dysgueusie	4	4,8	-
Sueurs	3	3,2	-

ment par des troubles digestifs: vomissements (63%), nausées (36%), et diarrhées (17%), rarement responsables d'une déshydratation et d'une insuffisance rénale fonctionnelle. Ces signes sont accompagnés de douleurs abdominales (24%) et d'une anorexie (15%). Une constipation peut remplacer la diarrhée. Le délai d'apparition de ces symptômes s'étend de douze heures à quatorze jours (médiane trois jours). Ce délai exceptionnellement long pour un syndrome mycotoxicologique rend possible, durant la phase asymptomatique, la répétition de la consommation de champignons à plusieurs repas, ce qui a été le cas pour dix-huit intoxiqués (jusqu'à cinq repas successifs).

La présence d'une sensation de brûlures de la bouche et d'une soif intense, d'une polydypsie (46%) et d'une polyurie (18%) est à cette phase plus caractéristique. A ce stade, le patient peut guérir en quelques jours. Dans le cas contraire, les signes persistent et peuvent être accompagnés de céphalées, de frissons, de sueurs nocturnes, d'une sensation de froid ou d'une asthénie plus ou moins intense. L'intoxiqué pense alors être atteint d'une affection virale banale.³²

Une atteinte hépatique a été observée dans le contexte du diagnostic rétrospectif lors de la description initiale,¹ ou plus récemment.^{2,5,7,24,28,29} Elle se traduit par une augmentation des transaminases (cinq cas) ou de la bilirubine sanguine (cinq cas), une hépatomégalie ou une hépatalgie. Des lésions histologiques ont été retrouvées lors d'autopsies (lipodose, foyers de nécrose).¹ Cependant, la réalité d'une atteinte hépatique sévère peut être éliminée:

- Dans trois cas,^{28, 29} l'apparition précoce des troubles digestifs, l'importance de l'hypertransaminasémie, la présence d'une insuffisance hépato-cellulaire et les conditions de l'identification mycologique permettent d'évoquer la responsabilité d'un syndrome phalloïdien de gravité modérée.³² De plus, lors de la consommation de plusieurs espèces, la présence d'espèces hépatotoxiques ne peut être exclue.
- Une atteinte biologique hépatique était absente lors de l'intoxication bien documentée de vingt-six militaires (biopsie hépatique normale dans un cas).²⁵ Pour Jaeger, en présence d'une insuffisance rénale aiguë, l'absence d'atteinte hépatique est l'un des critères diagnostiques pour évoquer un syndrome orellanien.³³
- La toxicité hépatique n'a pas été retrouvée lors d'expérimentations animales.³⁴

Ainsi la réalité d'une atteinte hépatique reste à documenter. Cette atteinte pourrait alors être limitée, précoce et fugace, et pourrait passer inaperçue dans le contexte d'une prise en charge tardive au stade de l'insuffisance rénale aiguë.

Des signes neuromusculaires sont présents dans près de 20% des cas. Ils surviennent au décours de la 1^{re} phase dans un délai médian de quatre jours et précèdent le diagnostic de néphropathie: paresthésies des membres, spasmes, crampes, asthénie musculaire et myalgies. Le dosage des créatine-phosphokinases (CPK) n'est pas mentionné sauf par une équipe:³¹ un décès a été relié aux conséquences d'une rhabdomyolyse massive; sept autres convives avaient une élévation moyenne des CPK de 55 000 UI/L. L'implication d'un cortinaire,³¹ présumée à travers une éventuelle confusion avec le *Tricholome équestre* (*Tricholoma auratum*) et de discutables traces d'orelline dans le tissu rénal, pourrait être fortuite. Ainsi, l'effet musculaire des cortinaires reste à documenter.

● Phase rénale du syndrome orellanien

Parfois après un intervalle libre, la symptomatologie digestive réapparaît, concomitante d'une douleur des flancs et des lombes, d'une oligo-anurie, plus rarement d'une polyurie. Ainsi soixante-deux intoxiqués ont présenté une insuffisance rénale aiguë (IRA). Le délai d'apparition est précisé dans cinquante-deux cas: il varie de quatre à quinze jours (médiane: 8,5 jours). Une hématurie microscopique (45%), une leucocyturie (50%), une albuminurie (31%), et plus rarement des œdèmes périphériques ou une augmentation de la pression artérielle ont été rapportés. Quand la fonction rénale est normale (créatininémie < 150 µmol/l), l'atteinte rénale peut se limiter à une leucocyturie isolée (neuf cas) ou parfois associée à une hématurie microscopique (trois cas), pouvant correspondre à une néphropathie interstitielle latente,²⁵ susceptible de passer inaperçue en l'absence d'un contrôle systématique. Une éruption cutanée a été notée à plusieurs reprises dans un contexte fébrile, et une hyperleucocytose a été plusieurs fois mentionnée (11 cas, soit 18%).

Une ponction-biopsie rénale a été pratiquée trente-six fois (Tableau III), dans un délai de une à neuf semaines (médiane

vingt et un jours). Elle objective une néphrite tubulo-interstitielle avec une atteinte plus ou moins intense de l'épithélium tubulaire dans presque tous les cas (atrophie, nécrose focale ou étendue), un œdème interstitiel (56%) avec infiltrat inflammatoire (69%) essentiellement de cellules lympho-plasmocytaires ou parfois polynucléées, accompagnée d'une fibrose interstitielle débutante (39%). A côté de ces lésions, a été ponctuellement observée la présence de pigments intracytoplasmiques,⁵ de cellules tubulaires géantes multinucléées,⁴ et dans l'intoxication collective des vingt-six soldats de fréquents granulomes interstitiels au contact des tubules altérés.^{25,35,36} Dans quelques cas, la présence de dépôts immuns et/ou de complément et/ou d'une hyperéosinophilie sanguine ont pu faire évoquer l'éventualité d'un mécanisme immuno-allergique.^{2,3} Cependant la description histologique est en faveur d'une toxicité cellulaire directe, en particulier de l'épithélium tubulaire. Les vaisseaux sont normaux. Il n'y a généralement pas d'atteinte glomérulaire: seul un épaississement mésangial a été rapporté.^{3-5,11,12,20}

● Evolution et traitement

Parmi les 90 cas, 62 patients (69%) ont présenté une IRA, qui a nécessité une épuration extrarénale (EER) dans 46 cas (74% des IRA, Tableau IV). Il est à noter que chez l'animal, un pré-traitement par le furosémide a aggravé les lésions rénales:³⁷ la diurèse forcée n'apparaît donc pas recommandée.^{32,33} La moitié des IRA (trente-deux cas) a évolué vers une insuffisance rénale chronique qui a nécessité une EER intermittente dans dix cas et une transplantation rénale dans douze cas.^{3-6,8,9,14,15,17,21,25} Ces dernières ont été effectuées dans un délai de six à trente-six mois (médiane dix mois). Holmdahl²¹ rapporte l'évolution de cinq cas d'intoxication par cortinaires pour lesquels une transplantation rénale a été réalisée six, huit, neuf, trente et trente-six mois après l'ingestion. Tous les cinq présentaient une fonction rénale satisfaisante deux semaines après la transplantation. Trois ont présenté un rejet précoce (deux cas) ou tardif, mais aucun n'a manifesté de signes d'intoxication du greffon. Après un recul de cinq à dix ans, la clairance de la créatinine était comprise entre 31 et 79 ml/min. Les auteurs concluent à l'efficacité de la transplantation rénale réalisée à partir du 6^e mois après l'ingestion. Ce délai tient compte de la détection d'orellanine au 180^e jour d'évolution

Tableau III: Biopsies (délai médian = 25 j; n = 36).

Lésions rapportées	n	%
Néphrite tubulo-interstitielle	10	22,2
Atteinte tubulaire	28	77,8
• lésions tubulaires	8	
• nécrose tubulaire	17	
• atrophie tubulaire	3	
Œdème interstitiel	20	55,6
Infiltrat inflammatoire	25	69,4
• lymphocytes + neutrophiles	7	
• lymphocytes + plasmocytes	8	
• lymphocytes	3	
• monocytes	3	
• non précisés	4	
Fibrose/sclérose	14	38,9
Total	36	100,0

Tableau IV: Modalités évolutives des 90 cas d'intoxication par Cortinaires.

	Insuffisance rénale aiguë (IRA)			Absence d'IR	Total
	Traitement EER	Pas d'épuration	Total IRA		
Insuffisance rénale chronique	28	4	32		32
• transplantation	12	–	12	12	
• épuration chronique intermittente	10	–	10	10	
• IR non terminale	6	4	10	10	
Décès	1*	5**	6	–	6
Guérison	12***	7	19	27	46
Evolution non précisée	5	–	5	1	6
Nombre de cas	46	16	62	28	90

* Décès d'origine iatrogène par hémorragie intra-cérébrale.

** Avant 1965.

*** La guérison a pu nécessiter un délai de 6 mois.

d'une intoxication (cf. infra)^{10,13} et du long délai parfois nécessaire à l'amélioration de la fonction rénale.^{21,25} Ils recommandent de vérifier que le receveur, s'il est un proche parent, ne soit pas un convive asymptomatique du même repas.²¹

Dans les autres cas de cette revue, la fonction rénale s'est établie en quelques semaines à quelques mois. Une anorexie, une asthénie, une sécheresse buccale, des troubles digestifs, des sueurs ont pu persister plus durablement. Six décès ont été rapportés, cinq en Pologne en 1953¹ et un à Lyon en 1979; ce dernier est relié à une complication cérébrale du traitement anticoagulant.⁵ Dans la publication princeps des 135 cas, le taux de décès était de 15%.¹ Actuellement cette évolution est exceptionnelle.

L'évolution des vingt-six soldats est conforme.²⁵ Alors qu'ils avaient ingéré sensiblement la même quantité de champignons, douze ont évolué vers une IRA, et parmi eux huit ont été dialysés, quatre ont présenté une IRC, terminale dans deux cas. Cette importance de variabilité inter-individuelle est aussi présente dans la série lyonnaise⁵ et chez l'animal (20-30% des rats intoxiqués sont indemnes).³⁸ Elle n'est pas due à une particularité du métabolisme: les tests d'acétylation et d'hydroxylation réalisés chez les insuffisants rénaux n'étaient pas différents de ceux réalisés chez les autres intoxiqués.²⁵ Par contre, chez les sujets présentant une insuffisance rénale, les effets apparaissent être dose-dépendants,^{1,8} ce qui est aussi retrouvé chez l'animal;³⁸ chez ce dernier, une différence liée au sexe a été par ailleurs notée (les mâles sont plus sensibles).³⁹

A l'heure actuelle le traitement est purement symptomatique (tableau V). L'orellanine est une petite molécule dialysable. Des

techniques épuratives ont été utilisées, parfois ponctuellement, mais leur efficacité n'est pas démontrée:

- Parmi cinq cas traités par hémodialyse/hémo perfusion, trois ont été transplantés (traités au 3^e, 3^e et 10^e jour), deux ont guéri (traités au 5^e jour).^{8,21}
- Parmi quatre cas traités par échange plasmatique,^{11,12,17,23} un a été transplanté alors que la plasmaphérese a débuté 44 heures après le repas,²³ un présente une insuffisance rénale modérée (créatinémie au 18^e mois: 181 µmol/L) après un traitement débuté au 9^e jour (hémodialyse, hémo perfusion et plasmaphérese aux 9^e et 17^e jour),^{11,12} et deux se sont améliorés au 10^e jour et au 6^e mois alors que l'hémodialyse/échange plasmatique a été débutée au 8^e jour.¹⁷

En fait, la cinétique de l'orellanine est peu connue: l'orellanine était indétectable dans le plasma au 2-3^e jour de l'évolution de huit intoxications humaines,²⁷ et dans les urines du rat après la 24^e heure d'évolution.³⁴ L'orellanine serait fixée précocement dans le tissu rénal.³⁹

Ainsi, les techniques extracorporelles à visée épurative (hémo perfusion, plasmaphérese) ne sont pas adaptées;²⁵ les cas d'évolution favorable peuvent être liés à l'évolution naturelle de l'intoxication.¹⁶ Au moment de la prise en charge médicale, le rôle de l'hémodialyse pour épurer l'orellanine est probablement insignifiant.^{16,42}

Des traitements à visée étiopathogénique ont été tentés ponctuellement, parfois avec une efficacité revendiquée. Les corticoïdes sont restés sans effet dans neuf cas;²⁵ l'association furosémide/diltiazem/acides aminés/vitamine C/dopamine a été utilisée dans un cas;^{11,12} l'association corticoïdes/N-acétylcystéine a été reliée dans un cas à une évolution favorable.¹⁹

● Pronostic

Dès 1965, Gryzmala avait établi la relation entre le délai d'apparition des symptômes et la gravité de l'intoxication:¹ l'incubation était de 10-17 jours chez les sujets légèrement intoxiqués, de 6-10 jours chez les intoxiqués n'ayant qu'un faible retentissement rénal, et de 2-3 jours chez ceux ayant présenté une IRA. Le taux de décès dans ce dernier groupe était de 50%. Ainsi la précocité de l'apparition des troubles digestifs a été proposée comme facteur pronostique péjoratif,²⁵ tout comme la répétition des repas, l'apparition précoce des signes d'insuffisance rénale et l'existence d'antécédents uro-néphrologiques.

● Analyse toxicologique

La recherche d'orellanine dans le sérum, les urines ou le matériel de biopsie a été effectuée quatre fois:^{10,13,15,17,18} elle était positive dans deux cas.^{10,13,18} En dehors de cette revue, d'autres publications mentionnent douze recherches d'orellanine:^{27,30,31} elle était positive quatre fois et douteuse deux fois.^{30,31} Plusieurs méthodes ont été développées: chromatographie en couche mince, électrophorèse, résonance paramagnétique électronique,^{13,27,28,43,44} la plupart de réalisation délicate. L'existence de faux positifs et le défaut de sensibilité en sont les principales limites. Les méthodes les plus spécifiques ne sont pas

Tableau V: Prise en charge thérapeutique.

Prise en charge précoce (ingestion accidentelle par un enfant, intoxication volontaire)
<ul style="list-style-type: none"> • discuter l'intérêt du lavage gastrique précoce (toxique lésionnel ingéré dans un délai de moins de 1 heure)⁴⁰ • du charbon activé peut être administré (50 g per os) <i>même si son efficacité n'est pas démontrée</i>; le pouvoir d'adsorption du charbon activé est démontré in vitro⁴¹ • <i>l'efficacité des techniques d'épuration extra-rénale n'est pas démontrée</i> • <i>l'administration d'anti-oxydants n'est à ce jour pas fondée</i> • surveillance clinique, de la fonction rénale, de la leucocyturie...
Prise en charge au stade de l'insuffisance rénale
<ul style="list-style-type: none"> • il n'y a pas d'antidote • recensement et examen de tous les convives même asymptomatiques (créatinémie, leucocyturie) • identification botanique de l'espèce suspecte par un mycologue • bilan conventionnel, y compris dosage des ASAT, ALAT, CPK • traitement symptomatique: <i>le furosémide n'est pas recommandé</i> • hémodialyse • <i>l'indication d'une technique d'épuration extra-rénale à visée de détoxication n'est pas fondée à ce jour</i> • la recherche d'orellanine a de sérieuses limites: <ul style="list-style-type: none"> – méthodes non disponibles en routine – défaut de sensibilité, présence de faux positifs • lors de la persistance de l'insuffisance rénale, patienter 6 mois avant toute décision de transplantation: <ul style="list-style-type: none"> – une amélioration tardive de la fonction rénale a été plusieurs fois rapportée – aucune transplantation rénale réalisée avant le 6^e mois d'évolution n'a été rapportée

disponibles en routine.⁴⁴ Ces techniques ont permis d'identifier l'orellanine dans le champignon à des concentrations de l'ordre de 1,2-1,4% du poids sec,^{43,45} dans le plasma au 10^e jour,^{10,13} ou dans le matériel de biopsie rénale aux 10^e jour,^{10,13,27} 35^e jour,¹⁸ 60^e jour²⁷ et 6^e mois.^{10,13} Dans ce dernier cas (détection au 6^e mois), l'absence de contrôle et les concentrations rapportées permettent de douter des résultats.²⁷ Plus récemment, une biopsie rénale réalisée au 6^e mois n'a pas permis de détecter d'orellanine.²⁷ Dans un cas nord-américain, la mise en évidence d'orellanine/orelline dans le plasma et les urines d'un intoxiqué oligurique, 2-3 jours après l'ingestion de champignons, sans précision sur le délai de prélèvement et la méthode analytique utilisée, est entachée des mêmes incertitudes;³⁰ la chronologie n'est de plus pas en faveur d'un syndrome orellanien.⁴⁶

L'identification d'orellanine dans les milieux biologiques devrait être l'une des clés diagnostiques lors d'une suspicion de syndrome orellanien, alors que les conditions de l'identification mycologique sont rendues difficiles par la latence importante de ce syndrome. Un progrès dans la prise en charge thérapeutique pourra être réalisé lorsque des études toxicocinétiques seront disponibles. Idéalement les prélèvements biologiques (sérum, urine, dialysat, etc.) doivent être réalisés précocement, conservés congelés à l'abri de la lumière. Mais à ce jour, le dosage n'est pas réalisable, en routine, en France.

● Toxines et mécanismes d'action

Le principe toxique a été très tôt purifié.¹ Sa structure a été découverte⁴⁷ puis sa synthèse réalisée.⁴⁸ L'orellanine est un dérivé bipyridylique de masse molaire de 252. L'orellanine (toxique) subit rapidement une photodégradation en orellinine (toxique) puis en orelline (non toxique).⁴⁹ Des travaux récents ont confirmé cette structure.⁵⁰ Parallèlement, des décapeptides cycliques, les cortinarines, ont été isolés et leur néphrotoxicité affirmée.⁵¹ Par la suite, l'existence même des cortinarines a été réfutée.^{40,52,53}

Chez la souris, les doses létales 50 de l'orellanine par voie intrapéritonéale et per os ont été établies respectivement à 12,5 et 90 mg/kg⁵⁴ puis à 13 et 33 mg/kg.⁴⁵ L'administration d'orellanine purifiée reproduit la totalité des symptômes d'intoxication.⁵⁴ La cible de la toxine semble être l'épithélium tubulaire.³⁹ Plusieurs mécanismes ont été proposés parmi lesquels l'inhibition de l'activité de la phosphatase alcaline de la bordure en brosse,⁴⁵ une inhibition de la synthèse protéique⁵⁵ et la production d'anions superoxydes.⁵⁶⁻⁵⁸ Une déplétion en glutathion,^{57,58} et en acide ascorbique⁵⁷ a été mise en évidence in vitro, et l'éventuel rôle protecteur d'anti-oxydants avancé.⁵⁷ Sur la base d'observation histopathologique, la présence de cellules tubulaires géantes multinucléées et d'une architecture anormale des filaments d'actine ont conduit à suspecter un effet sur ces fibres, conduisant à altérer la division cellulaire et le processus de régénération de l'épithélium tubulaire, et donc à expliquer la grande fréquence d'IRC.⁴

● Les cortinaires néphrotoxiques

L'identification a pu avoir été réalisée par l'intoxiqué lui-même ou sa famille à partir de planches ou de photographies, ou par un mycologue à partir d'espèces ramassées ultérieurement sur le même site. Les espèces responsables étaient essentiellement *Cortinarius orellanus*, *C. orellanoides* et *C. speciosissimus* (tableau VI),

Tableau VI: Espèces de cortinaires suspectées dans les 90 cas.

Espèces	n	%
<i>Cortinarius orellanus</i> Fries	53	58,9
<i>Cortinarius speciosissimus</i> Kühner et Romagnesi (= <i>Cortinarius rubellus</i> Cooke)	18	20,0
<i>Cortinarius splendens</i> Henry*	14	15,6
<i>Cortinarius spp.</i>	5	5,6
<i>Cortinarius cinnamomeus</i> (Linné: Fries) Fries*	1**	1,1

* Néphrotoxicité discutée (Cf. texte).

** Associé à une autre espèce.

chez lesquels la présence d'orellanine a été démontrée.^{44,59} D'autres cortinaires ont été incriminés alors qu'aucune trace d'orellanine n'a été détectée (*C. splendens* et *C. cinnamomeus*).^{5,22} Enfin des espèces contiennent de l'orellanine mais aucune intoxication n'a été rapportée (*C. henrici*, *C. rainierensis*, *C. fluorescens* et *C. brunneofulvus*).^{44,59} L'innocuité des espèces ne contenant pas d'orellanine n'est cependant pas démontrée: des dérivés anthraquinoniques ont été identifiés chez *C. cinnamomeus* et *C. sanguineus*.⁶⁰ Il s'avère ainsi difficile d'établir la liste des cortinaires toxiques, et il est recommandé aux amateurs de les exclure de leur consommation.

● Autres espèces néphrotoxiques

Jusqu'à un passé récent, la découverte d'une néphropathie liée à une ingestion de champignons a pu être attribuée à tort à un syndrome phalloïdien^{61,62} ou à un syndrome orellanien.^{30,63} La découverte récente de la toxicité tubulaire d'*Amanita smithiana* aux Etats-Unis^{64,65} et d'*Amanita proxima* en France⁶⁶⁻⁶⁸ a permis de « revoir » un certain nombre de diagnostics: ces deux espèces se sont révélées être responsables d'un même syndrome néphrotoxique caractérisé par une tubulopathie aiguë apparaissant de deux à cinq jours après le repas suspect, et d'évolution favorable (absence de chronicité).⁶⁴⁻⁶⁸

■ Conclusion

Devant la découverte d'une néphropathie tubulo-interstielle aiguë, notamment lorsque l'étiologie n'est pas évidente, le médecin doit rechercher la consommation de champignons, et en particulier de cortinaires toxiques dans les une à deux semaines précédentes. La gravité du syndrome orellanien est confirmée puisqu'une IRC est observée chez la moitié des intoxiqués ayant présenté une IRA.

Remerciements

Nos remerciements au Dr N. Pinel, Laboratoire de pathologie cellulaire (Pr E. Brambilla), Grenoble.

Adresse de correspondance:

Dr Philippe Saviuc
Unité de toxicologie clinique
Centre hospitalier universitaire
BP 217
F-38043 Grenoble Cedex 9
E-mail: PSaviuc@chu-grenoble.fr



Références

1. Grzymala S. Étude clinique des intoxications par les champignons du genre *Cortinarius orellanus* Fr. Bull Med Leg Toxicol Med 1965; 8: 60-70.
2. Marichal JF, Tribu F, Wiederkehr JL, Carbiener R. Insuffisance rénale chronique après intoxication par champignons de type *Cortinaire orellanus* Fries. Nouv Presse Med 1977; 6: 2973-5.
3. Short AIK, Watling R, MacDonald MK, Robson JS. Poisoning by *Cortinarius speciosissimus*. Lancet 1980; 2: 942-4.
4. O'Donnell M, Fleming S. The renal pathology of mushroom poisoning. Histopathology 1997; 30: 280-2.
5. Gérault A. Intoxication collective de type orellanien provoquée par *Cortinarius splendens* R. Hy. Bull Soc Mycol France 1981; 97: 67-72.
6. Colon S, Deteix P, Béruard M, Gérault A, Finaz A, Zech P, Traeger J. Acute renal insufficiency during collective intoxication by *Cortinarius splendens*. Anatomic clinical study. Nephrological Society Meeting, May 11, 1981. Nephrologie 1981; 2: 199 (abstract).
7. Brousse A, Hervé JP, Leguy P, Cledes J, Leroy JP. L'intoxication par champignons de type *Cortinarius orellanus*. Une cause rare d'insuffisance rénale. Nouv Presse Med 1981; 10: 1940.
8. Holmdahl J, Mulec H, Ahlmén J. Acute renal failure after intoxication with *Cortinarius* mushrooms. Hum Toxicol 1984; 3: 309-13.
9. Nolte S, Hufschmidt C, Steinhaur H, Rohrbach R, Künzer W. Terminale Niereninsuffizienz durch interstitielle nephritis nach pilzvergiftung durch *Cortinarius speciosissimus*. Monatsschr Kinderheilkd 1987; 135: 280-1.
10. Andary C, Rapior S, Delpech N, Huchard G. Laboratory confirmation of *Cortinarius* poisoning. Lancet 1989; 1: 213.
11. Delpech N, Rapior S, Cozette AP, Ortiz JP, Donnadiou P, Andary C, Huchard G. Evolution d'une insuffisance rénale aiguë par ingestion volontaire de *Cortinarius orellanus*. Presse Med 1990; 19: 122-4.
12. Delpech N, Rapior S, Donnadiou P, Cozette AP, Ortiz JP, Huchard G. Intoxication volontaire par *Cortinarius orellanus*: intérêt d'un traitement précoce original après dosage de l'orellanine dans les milieux biologiques et tissulaires. Nephrologie 1991; 12: 63-6.
13. Rapior S, Delpech N, Andary C, Huchard G. Intoxication by *Cortinarius orellanus*: Detection and assay of orellanine in biological fluids and renal biopsies. Mycopathologia 1989; 108: 155-61.
14. Eigler A, Neman I, Schiffel H. Orellanus syndrome: A rare cause of uremia. Nephron 1997; 76: 485-6.
15. Hölzl B, Regele H, Kirchmair M, Sandhofer F. Acute renal failure after ingestion of *Cortinarius speciosissimus*. Clin Nephrol 1997; 48: 260-2.
16. Horn S, Horina JH, Krejs GJ, Holzer H, Ratschek M. End-stage renal failure from mushroom poisoning with *Cortinarius orellanus*: Report of four cases and review of the literature. Am J Kidney Dis 1997; 30: 282-6.
17. Montoli A, Confalonieri R, Colombo V. Lack of efficacy of early plasma exchange in renal toxicity from *Cortinarius orellanus*. Nephron 1999; 81: 248.
18. Franz M, Regele H, Kirchmair M, Kletzmayer J, Sunder-Plassmann G, Hörl WH, Pohanka E. Magic mushrooms: Hope for a «cheap-high» resulting in end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 2324-7.
19. Kilner RG, D'Souza RJ, Oliviera DBG, MacPhee IAM, Turner DR, Eastwood JB. Acute renal failure from intoxication by *Cortinarius orellanus*: Recovery using anti-oxidant therapy and steroids. Nephrol Dial Transplant, 1999; 14: 2779-80.
20. Calvino J, Romero R, Pintos E, Novoa D, Güimil D, Cordal T, Mardaras J, Arcocha V, Lens XM, Sanchez-Gursandi D. Voluntary ingestion of *Cortinarius* mushrooms leading to chronic interstitial nephritis. Am J Nephrol 1998; 18: 565-9.
21. Holmdahl J, Blohmé I. Renal transplantation after *Cortinarius speciosissimus* poisoning. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 1920-2.
22. Schliessbach B, Hasler S, Friedli HP, Müller U. Akute Niereninsuffizienz nach pilzvergiftung mit *Cortinarius splendens* (Fries) oder schönegelbem Klumpfuss (sog. Orellanus Syndrom). Schweiz Med Wochenschr 1983; 113: 151-3.
23. Busnach G, Dal Col A, Perrino ML, Surian M, Rovati C, Barbiano di Belgioiosi G, Minetti L. Plasma exchange in acute renal failure by *Cortinarius speciosissimus*. Int J Artif Organs 1983; 6 (Suppl. 1): 72-4.
24. Hulmi S, Sipponen P, Forsstrom J, Vilkska J. Seitikkisienen aiheuttama vakava munaisvaurio (Mushroom poisoning caused by *Cortinarius speciosissimus*. A report of four cases). Duodecim 1974; 90: 1044-50.
25. Bouget J, Bousser J, Pats B, Ramee MP, Chevet D, Riffle G, Guidicelli CP, Thomas R. Acute renal failure following collective intoxication by *Cortinarius orellanus*. Intensive Care Med 1990; 16: 506-10.
26. Tidman M, Sjöström P. Acute renal failure caused by mushroom poisoning with *Cortinarius speciosissimus*. Lakartidningen 1992; 89: 2763-4.
27. Rohrmoser M, Kirchmair M, Feifel E, Valli A, Corradini R, Pohanka E, Rosenkranz A, Pöder R. Orellanine poisoning: Rapid detection of the fungal toxin in renal biopsy material. J Toxicol Clin Toxicol 1997; 35: 63-6.
28. Favre H, Leski M, Christeler P, Vollenweider E, Chatelangat F. Le *Cortinarius orellanus*: un champignon toxique provoquant une insuffisance rénale aiguë retardée. Schweiz Med Wochenschr 1976; 106: 1097-102.
29. Leski M, Favre H, Chatelangat F, Vollenweider E, Baczeko AM. Insuffisance rénale aiguë provoquée par l'ingestion d'un champignon: *Cortinarius orellanus*. J Urol 1976; 82: 976-81.
30. Moore B, Burton BT, Lindgren J, Rieders F, Kuehnel E, Fisher P. *Cortinarius* mushroom poisoning resulting in anuric renal failure. Vet Hum Toxicol 1991; 33: 369 (abstract).
31. Bedry R, Neau D, Dupon M, Dutronc H, Ragnaud, Creppy E, Favarel-Garrigues. Intoxications par les champignons: une nouvelle étiologie de rhabdomyolyse? XXXVIII^e Congrès de la société nationale de médecine interne, Bordeaux, 18-20 juin 1998 (abstract). Rev Med Interne 1998; 19 (Suppl. 1): 84s.
32. Schumacher T, Hoiland K. Mushroom poisoning caused by species of the genus *Cortinarius* (Fries). Arch Toxicol 1983; 53: 87-106.
33. Jaeger A. Orellanine mushrooms. In: Spoerke DG, Rumack BH. Handbook of mushroom poisoning. Diagnosis and treatment. Boca Rota: CRC Press, 1994; 249-64.
34. Prast H, Pfaller W. Toxic properties of the mushroom *Cortinarius orellanus* (Fries). II. Impairment of renal function in rats. Arch Toxicol 1988; 62: 89-96.
35. Breurec JY, Baert A, Bousser J, Bouget J, Pats B, Ramee MP, Yapou-Ette H, Guidicelli CP, Thomas R, Girre L, Curtes JP. Intoxication collective par cortinaire. J Toxicol Clin Exp 1989; 9: 363-5.
36. Chevet D, Bousser J, Thomas R, Ramee MP, Guidicelli C, Nedellec G, Didelot F, Hervé JP, Riffle G. Quinze cas d'insuffisance rénale aiguë liée à l'ingestion de Cortinaires. Nephrologie 1998; 9: 38 (abstract).
37. Nieminen L, Pyy K, Hirsimäki Y. The effect of furosemide on the renal damage induced by toxic mushroom *Cortinarius speciosissimus* in the rat. Br J Exp Path 1976; 57: 400-3.
38. Nieminen L, Pyy K. Individual variation in mushroom poisoning induced in the male rat by *Cortinarius speciosissimus*. Medical Biology 1976; 54: 156-8.
39. Nieminen L, Pyy K. Sex differences in renal damage induced in the rat by the Finnish mushroom, *Cortinarius speciosissimus*. Acta Path Microbiol Scand sect A. 1976; 84: 222-4.
40. American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position statement: Gastric lavage. J Toxicol Clin Toxicol 1997; 35: 711-9.
41. Fulde K, Böhler J, Keller E, Frahm AW. Efficiency of haemoperfusion materials at removing the fungal toxin orellanine from human plasma. Pharmazie 1998; 53: 58-9.
42. Lampe KF. Human poisoning by mushrooms of the genus *Cortinarius*. In: Keeler RF, Tu AT. Handbook of natural toxins. Toxicology of plants and fungal compounds, New-York: Marcel Dekker, Inc., 1991; 497-521.

43. Cantin D, Richard JM, Allary J. Chromatographic behaviour and determination of orellanine, a toxin from the mushroom *Cortinarius orellanus*. *J Chromatogr A* 1989; 478: 231-7.
44. Oubrahim H, Richard JM, Cantin-Esnault D, Seigle-Murandi F, Trécourt F. Novel methods for identification and quantification of the mushroom nephrotoxin orellanine. Thin layer chromatography and electrophoresis screening of mushrooms with electron spin resonance determination of the toxin. *J Chromatogr A* 1997; 758: 145-57.
45. Prast H, Werner ER, Pfaller W, Moser M. Toxic properties of the mushroom *Cortinarius orellanus*. I. Chemical characterization of the main toxin of *Cortinarius orellanus* (Fries) and *Cortinarius speciosissimus* (Kühn and Romagn) and acute toxicity in mice. *Arch Toxicol* 1988; 62: 81-8.
46. Benjamin DR. Delayed-onset renal failure syndrome. Orellanine or Cortinarin poisoning. In: Benjamin DR. *Mushrooms poisons and panaceas*. New York: WH Freeman and Company, 1995; 242-63.
47. Antkowiak WZ, Gessner WP. The structures of orellanine and orelline. *Tetrahedron Lett* 1979; 21: 1931-4.
48. Dehmlov EV, Schulz HJ. Synthesis of orellanine, the lethal poison of a toadstool. *Tetrahedron Lett* 1985; 26: 4903-6.
49. Antkowiak WZ, Gessner WP. Photodecomposition of orellanine and orellanine, the fungal toxins of *Cortinarius orellanus* Fries and *Cortinarius speciosissimus*. *Experientia* 1985; 41: 769-71.
50. Cohen-Addad C, Richard JM, Guitel JC. Structure of an orellanine-trifluoroacetic acid complex: Evidence of a very short OH...O hydrogen bond. *Acta Crystallogr C* 1987; 43: 504-7.
51. Tebbett IR, Caddy B. Mushroom toxins of the genus *Cortinarius*. *Experientia* 1984; 40: 441-6.
52. Matthies L, Laatsch H. Cortinarins in *Cortinarius speciosissimus*? A critical revision. *Experientia* 1991; 47: 634-40.
53. Laatsch H, Matthies L. Fluorescent compounds in *Cortinarius speciosissimus*: Investigation for the presence of cortinarins. *Mycologia* 1991; 83: 492-500.
54. Richard JM, Louis J, Cantin D. Nephrotoxicity of orellanine, a toxin from the mushroom *Cortinarius orellanus*. *Arch Toxicol* 1988; 62: 242-5.
55. Richard JM, Creppy EE, Benoit-Guyod JL, Dirheimer G. Orellanine inhibits protein synthesis in Madin-Darby canine kidney cells, in rat liver mitochondria, and in vitro: Indication for its activation prior to in vitro inhibition. *Toxicology* 1991; 67: 53-62.
56. Richard JM, Cantin-Esnault D, Jeunet A. First electron spin resonance evidence for the production of semiquinone and oxygen free radicals from orellanine, a mushroom nephrotoxin. *Free Radic Biol Med* 1995; 19: 417-29.
57. Oubrahim H, Richard JM, Cantin-Esnault D. Peroxidase-mediated oxidation, a possible pathway for activation of the fungal nephrotoxin orellanine and related compounds. ESR and spin-trapping studies. *Free Radic Res* 1998; 28: 497-505.
58. Cantin-Esnault D, Richard JM, Jeunet A. Generation of oxygen radicals from iron complex of orellanine, a mushroom nephrotoxin; preliminary ESR and spin-trapping studies. *Free Radic Res* 1998; 28: 45-58.
59. Rapior S, Andary C, Privat G. Chemotaxonomic study of orellanine in species of *Cortinarius* and *Dermocybe*. *Mycologia* 1988; 80: 741-7.
60. Bresinski A, Besl H. *A colour atlas of poisonous fungi*. London: Wolfe Publishing, 1990.
61. Myler RK, Lee JC, Hopper J. Renal tubular necrosis caused by mushroom poisoning. *Ann Int Med* 1964; 114: 196-204.
62. Jouglard J, Muriasco A, Poyen D, Picon G, de Belsunce M, Coulon L, Coulon M. Un cas d'intoxication par des champignons avec insuffisance rénale aiguë réversible. *Marseille Med* 1969; 106: 1075-80.
63. Raff E, Halloran PF, Kjellstrand CM. Renal failure after eating « magic » mushrooms. *Can Med Assoc J* 1992; 147: 1339-41.
64. Leathem AM, Pursell RA, Chan VR, Kroeger PD. Renal failure caused by mushroom poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 67-75.
65. Warden CR, Benjamin DR. Acute renal failure associated with suspected *Amanita smithiana* mushroom ingestions: A case series. *Acad Emerg Med* 1998; 5: 808-12.
66. Leray H, Canaud B, Andary C, Klouche K, Béraud JJ, Mion C. Intoxication par *Amanita proxima*; une nouvelle cause d'insuffisance rénale aiguë. *Néphrologie* 1994; 15: 197-9.
67. Ducros J, Labastie J, Saingra S. Une observation supplémentaire d'intoxication par *Amanita proxima* à l'origine d'insuffisance rénale aiguë. *Néphrologie* 1995; 16: 341.
68. 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.