

ENCORE UNE AMANITE NÉPHROTOXIQUE : *Amanita Boudieri* Barla

Dr L.Giacomoni, 04320 Entrevaux – Mail : lucien.giacomoni@wanadoo.fr

Avertissement : Le Dr Luigi Cucchi, que tous les mycologues français et européens participant aux journées Mycologiques d'Entrevaux connaissent bien, est membre d'honneur de l'AEMBA. Il nous amicalement transmis le N°37 de *Pagine di Micologia*¹, consacré au 5^{ème} Congrès International de Mycotoxicologie (Milano, Décembre 2012)., et l'on sait que les Italiens sont en avance dans ce domaine un peu négligé de cette discipline mycologique. Ce périodique est publié sous la direction du Pr Giovanni Consiglio, qui nous fait également l'honneur d'être membre notre association. Le numéro 37 en question est une mise au point des dernières découvertes en mycotoxicologie, avec la participation des meilleurs spécialistes européens que nous avons eu la chance de fréquenter à la grande époque de la Confédération Européenne de Mycologie Méditerranéenne (avant qu'un président malin (français) ne supprime la Commission de Toxicologie) : le rédacteur en chef de la Revue, Carlo Papetti, Luigi Cocchi, Luigi Vescovi, Gianfranco Visentin, Luigi Villa, mesdames les Drs Assisi et Follesa, etc. Il n'y a pas, hélas, dans ce numéro 37 aux couleurs internationales, le moindre auteur français. L'article qui nous intéresse aujourd'hui est écrit conjointement par une Portugaise et un Autrichien² (*Acute Reversible Interstitial nephritis due to Amanita Boudieri ingestion – case report and toxicological investigation*).

Ce travail est d'une importance qui n'échappera pas aux mycotoxicologues et sans doute même aux mycologues avertis, et pourquoi pas aux mycophages « généralistes ». *Amanita boudieri*, *A.gracilior*, *A.echinocephala* sont des champignons non comestibles qui contiennent la même toxine (ou une toxine très proche) que l'espèce nord-américaine *A. smithiana*. Mais le syndrome néphrotoxique n'a rien à voir avec celui d'*A.proxima*, et encore moins, bien entendu, avec celui des cortinaires du groupe *orellanus*. Les auteurs rapportent donc la présence de néphrotoxines chez des amanites de comestibilité ou de toxicité inconnues, présence confirmée par des cas cliniques d'intoxications humaines, in vivo si l'on peut dire ! Leur travail a d'ailleurs été initialement publié dans le magazine *Nephrology Dialyses Transplantation* (N°27, 2012, p.1380 et suiv.). L'agent toxique présent chez les amanites méditerranéennes citées est bien la même substance (ou une substance très proche) identifiée, mais imparfaitement connue, chez l'amanite nord-américaine souvent citée *A. smithiana*.

Le tableau clinique était caractérisé par des nausées et des vomissements commençant 10 à 12 heures après l'ingestion (c'est donc un syndrome tardif !!), une insuffisance rénale aiguë sévère et une légère cytolyse hépatique, apparues 5 à 6 jours après. Une biopsie rénale a révélé un infiltrat lymphocytaire, une néphrite interstitielle aiguë et une nécrose tubulaire qui a nécessité la mise temporaire de l'un des patients sous hémodialyse. La cytolysé hépatique était confirmée par une augmentation des SGOT, des SGPT et des γ GT.

L'hémodialyse avait été mise en place sur une présomption d'atteinte orellanienne, mais un traitement plus simple s'est révélé efficace avec de la prednisone et de la N-acétylcystéine par voie orale. La fonction rénale s'est progressivement améliorée au bout d'une dizaine de jours et la créatinine était ramenée à 0,8mg dL.

Les champignons ont été collectés une nouvelle fois sur place par les victimes dès l'amélioration de leur état de santé et identifiés au jardin botanique de l'Université de Lisbonne comme *A.boudieri* et *A.gemmata*. Les auteurs ont décidé alors d'étendre leur enquête chez de nombreuses amanites provenant essentiellement de France, d'Italie, d'Espagne et du Portugal, et les analyses en chromatographie sur couche mince (CCM) en utilisant comme référence du matériel original d'*A.smithiana*, ont porté sur les champignons suivants :

A.abrupta Peck, *A.boudieri* Barla, *A.chlorinosma* (Peck) Loyd, *A.citrina* Pers., *A.echinocephala* (Vittad.)Boudier [=*A.solitaria* s.auct.mult.], *A.gemmata*³ (Fr.) Bertill., *A.gracilior* Bas, *A.lepiotoides* Barla ss Gilbert, *A.lepiotoides* s.auct.mult., *A.muscaria* (L.) Lam, *A.ovoidea* (Bull :Fr.)Quél., *A.phalloides* (Vaill.)Link, *A.proxima* Dumée, *A.rubescens* (Pers. :Fr.)Gray, *A.singeri* Bas, *A.smithiana* Bas [=*A.solitaria* s.Hotson 1936], *A.strobiliformis* (Paulet ex Vittad.)Bertill, [*A.solitaria* s. CL 1960], *A.vaginata*⁴ (Bull.)Lam., *A.vittadini* Sacc.

¹ Associazione Micologica Bresadola, Centro Studi Micologici, 2014, 37

² Patricia Carrilho (Centre Hospitalier de Setubal (Portugal) et Martin Kirchmair (Université Leopold-Franzens, Institut de Microbiologie, Innsbruck (Autriche).

³ Champignon responsable de troubles dysesthésiques inconstants, dont le poison n'est pas clairement identifié, probablement une indolamine. Pour certains, il existerait deux *gemmata*, et selon un auteur américain une hybridation avec *pantherina* !

⁴ Il faut être bien imprudent pour déterminer une amanite vaginée, quand on connaît la confusion qui règne dans le genre.

Toutes ces espèces ont été étudiées en TLC (Thin Layer Chromatography) : les basidiomes secs (0,1 g) furent broyés et dissouts dans 1ml de méthanol liquide à 50% pendant 30 minutes, puis spotés sur les pages de TLC ou HPTLC avec gel de silice 60. Des chromatogrammes furent développés⁵.

La toxine d'*A.smithiana* peut être révélée en orange-rouge en spray développé sur une solution de minhydrizine, en jaune sur le réactif d'Ehrlich ou celui de Morgan-Elson, ou encore par l'acide sulfurique ou l'anhydride anisique. La toxine a été détectée sur *A.smithiana* (on veut bien le croire !), mais aussi sur *A.gracilior*, *A.boudieri* (++) et *A.echinocephala*. Toutes ces espèces sont rattachées à la section *Lepidella*. Par contre, la toxine n'a pas été détectée dans l'espèce présumée comestible *A.strobiliformis*, ni même dans la très toxique *A.proxima*, une espèce de la section *Amidella*, ni dans aucune des autres espèces étudiées dans ce dossier.

Jusqu'à ce jour, aucune espèce européenne de la section *Lepidella* n'avait été identifiée comme néphrotoxique. On pensait que la toxine était une norleucine allénique dans une molécule de l'acide hexadiénoïque., mais il est évident que la toxine n'a pas été identifiée avec certitude et sa nature chimique demeure incertaine, et les auteurs contestent d'ailleurs les écrits de Pellizari et affirment que de futures études sont nécessaires pour élucider sa nature exacte et son mode d'action. La DL50 de la toxine est supérieure à 50mg/k en injection intrapéritonéale chez le fameux « guinea pig », alors que la DL50 est de 8mg/k chez le même cochon avec l'orellanine. La dose mortelle avec le poison d'*A.smithiana* pour une personne de 80 kg a été calculée à 4kg de champignon sec, représentant 400 exemplaires. Un repas pesant pour éliminer l'oncle à héritage !

Mais même si ce champignon n'est pas mortel (il en existe même de bien plus toxiques), il n'est pas nécessaire de s'accorder quelques néphrites interstitielles de temps en temps. Il faut penser à l'action répétitive et à l'insuffisance rénale terminale qui, comme son nom l'indique clôt le chapitre. Certes les poisons des autres amanites n'est pas identifié non plus, mais Carrilho et Kirchmair affirment qu'il est important que la communauté médicale connaisse mieux les champignons toxiques du genre *Amanita*. Ils ont identifié trois espèces toxiques en dehors d'*A. smithiana* et d'*A.proxima* : les espèces strictement méditerranéennes *A.Boudieri* (++) , *A.gracilior* et un champignon connu des régions tempérées de toute l'Europe, *A.echinocephala*. Cependant, il y a quelques différences notables entre les tableaux cliniques initiaux et il n'existe aucun argument utile pour le diagnostic et le pronostic à proposer. Les intoxications par *A.proxima* sont cliniquement et physiopathologiquement très proches, mais en plus grave, de celles provoquées par *A.smithiana*, caractérisées par un syndrome gastro-intestinal banal, puis une cytolyse hépatique modérée et une cytolyse rénale sévère mais réversible due à la néphrite interstitielle. Nous suggérons une nouvelle dénomination « *Amanital nephrotoxic syndrom* » (Syndrome amanital néphrotoxique) pour désigner l'intoxication aux *Lepidella* blanches et pour les empoisonnements causés par la ou les toxines(s) inconnue(s) d'*A.proxima*, afin de permettre la distinction avec le syndrome orellanien, dont le pronostic est plus funeste.

Ci-dessous : *Amania Boudieri*, Photo P.Neville (in Neville et Poumarat, Amanitae, E.Candusso, 2004)

⁵ Using methanol-isopropanolol water-acetic –acetic-acetate (utilisés comme solvants)



Bibliographie utilisée par les auteurs

1. KIRCHMAIR M., P. CARRILHO, R. PFAB, B. HABERL, J. FELGUEIRAS, F. CARVALHO, J. CARDOSO, I. MELO, J. VINHAS & S. NEUHAUSER - 2012: *Amanita Poisonings Resulting in Acute, Reversible Renal Failure: New Cases, New Toxic Amanita Mushrooms*. *Nephrol Dial Transplant* 27: 1380-1386.
2. FRANK H., T. ZILKER, M. KIRCHMAIR, F. EYER, B. HABERL, G. TUERKOGU-RAACH, M. WESSELY, H.-J. GRÖNE & U. HEEMANN - 2009: *Acute renal failure by ingestion of Cortinarius species confounded with psychoactive mushrooms. A case series and literature survey*. *Clin. Nephrol.* 71: 557-562.
3. WEST PL., J. LINDGREN & Z. HOROWITZ - 2009: *Amanita smithiana mushroom ingestion: a case of delayed renal failure and literature review*. *J. Med. Toxicol.* 5: 32-38.
4. COURTIN P., M. GALLARDO, A. BERROUBA, G. DROUET & L. DE HARO - 2009: *Renal failure after ingestion of Amanita proxima*. *Clin. Toxicol.* 47: 906-908.
5. PELIZZARI V., E. FEIFEL, M.M. ROHRMOSER, G. GSTRANTHALER & M. MOSER - 1994: *Partial purification and characterisation of a toxic component of Amanita smithiana*. *Mycologia* 86: 55-560.
6. PALYZA V. - 1974: *Schnelle Identifizierung von Amanitinen in Pilzgeweben*. *Arch. Toxicol.* 32: 109-114.
7. TULLOS R.E., Z. YANG - 2011: <http://www.amanitaceae.org> (25 February 2011, date last accessed).
8. LEATHAM A.M., R.A. PURSELL, V.R. CHAN & P.D. KROEGER - 1997: *Renal failure caused by mushroom poisoning*. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 35: 67-75.
9. CHILTON W.S., G. TSOU, L. DE CATO JR. & M.H. MALONE - 1973: *The unsaturated norleucines of Amanita solitaria: chemical and Pharmacological studies*. *Lloydia*: 169-173.
10. GRZYMALA S. - 1961: *Smiertelne zatrucia rzekomo jadalnym gatunkiem grzyba III. Wyodrebnienie trujacej substancji—orellaniny*. *Rocz. Pan'stw. Zakl. Hig. M. (Poland)* 12: 491-498.
11. ROHRMOSER M., M. KIRCHMAIR, E. FEIFEL, A. VALLI, R. CORRADINI, E. POHANKA, A. ROSENKRANZ & R. PÖDER - 1997: *Orellanine poisoning: rapid detection of the fungal toxin in renal biopsy material*. *Clin. Toxicol.* 35: 63-66.
12. YAMAURA Y., M. FUKUHARA, E. TAKABATAKE, N. ITO & T. HASHIMOTO - 1986: *Hepatotoxic action of a poisonous mushroom, Amanita abrupta in mice and its toxic component*. *Toxicology* 38: 161-173.
13. STAHL E. - 1967: *Dünnschichtchromatographie. Ein Laboratoriumshandbuch. 2. Gänzlich neubearbeitete und stark erweiterte Auflage*. Springer Verlag. Berlin.

Ci-dessous : *Amanita gracilior*, in Merlo et Traverso, *Le Amanite*, Sagep Editrice, 1983.



À droite : Les actes du 5^{ème} Congrès International de Mycotoxicologie réuni à Milan, en décembre 2012, avec la participation de l'Institut Supérieur pour la Protection et la Recherche Environnementale (ISPRA) et le Ministère de l'Environnement, de la Protection du Territoire et de la Mer (MATTM).

※

Dernière minute :

Au moment de mettre sous presse, nous apprenons la disparition de notre ami Henri Jacquier, l'un des plus anciens fidèles des J.M.E. Nous adressons nos condoléances à sa famille et à ses nombreux amis, aussi bien à l'AEMBA que dans les milieux mycologiques jurassiens.