

N. Delpech<sup>1</sup>, S. Rapior<sup>2</sup>, A.P. Cozette<sup>3</sup>, J.P. Ortiz<sup>3</sup>,  
P. Donnadiou<sup>3</sup>, C. Andary<sup>2</sup>, G. Huchard<sup>3</sup>

## Évolution d'une insuffisance rénale aiguë par ingestion volontaire de *Cortinarius orellanus*

Notre travail décrit le traitement original du premier cas d'intoxication par ingestion volontaire de *Cortinarius orellanus* caractérisée par une insuffisance rénale aiguë. Nous rapportons également la première méthode de détection et de dosage de l'orellanine, toxine responsable de l'intoxication, dans les liquides biologiques (plasma, ponction biopsie rénale) (P.M.).

### Outcome of acute renal failure after deliberate ingestion of *Cortinarius orellanus*

Orellanin poisoning is characterized by an acute renal failure which can be lethal if the appropriate treatment is not given. A 31-year old woman was admitted to hospital 10 days after she had deliberately ingested 2 raw carpophores of the mushroom *Cortinarius orellanus*. Acute renal failure (creatininaemia 1 100 µmol/l) developed, requiring 6 sessions of haemodialysis, one of plasmapheresis and the administration of diltiazem and aminoacids. Plasma and tissue assays of orellanin, the mushroom's toxin, were performed by two-dimensional thin layer chromatography. Before haemodialysis and 10 days after ingestion of the poison, the plasma contained orellanin. Eighteen months after the attempted suicide, the plasma creatinine level was 181 µmol/l.

*Presse Méd.*, 1990, 19, pp. 122-124.

Depuis 1952, de nombreux cas d'empoisonnements par *Cortinarius orellanus* (Fr.) Fr., *C. speciosissimus* Kühn. et Romagn. et *C. orellanoides* Hry. ont été décrits en Europe. L'intoxication de type orellanien est définie par le plus long temps de latence décrit en mycotoxicologie (2 à 17 jours) et se caractérise par une insuffisance rénale aiguë pouvant entraîner la mort sans traitement approprié. Les premières observations cliniques après ingestion accidentelle de *C. orellanus* ont été rapportées en France [2, 6]. En septembre 1987, la toxicité de *C. orellanoides* a été cause de l'empoisonnement collectif de

26 militaires effectuant un exercice de survie [8]. Nous décrivons le premier cas d'intoxication de type orellanien par ingestion volontaire de *C. orellanus*. L'élaboration d'une méthode simple et sensible de dosage de l'orellanine dans les tissus biologiques a permis de confirmer la nature de la toxine responsable de l'intoxication de type orellanien.

### MALADE ET MÉTHODE

Une jeune femme de 31 ans, dépressive et à tendance suicidaire, a été hospitalisée 10 jours après une ingestion volontaire de deux carpophores crus de *C. orellanus*. A l'admission, le syndrome clinique montrait une soif intense et des signes gastro-intestinaux de type nauséux évoluant rapidement vers une insuffisance rénale aiguë (créatinine plasmatique : 1 100 µmol/l). A une polyurie initiale succède très vite une oligoanurie nécessitant une épuration extrarénale.

Le traitement symptomatique a consisté en 6 séances d'hémodialyse/hémoperfusion sur charbon (Dialaid 3 000) intercalées d'une séance de plasmaphérese couplée à une plasmaphérese sur résine Amberlite XAD-7 (volume = 3,6 l sur 2 h) [3, 5, 7] (*Tableau I*). Le traitement symptomatique a été complété par un traitement médicamenteux sous forme de perfusions de furosémide, de diltiazem, de dopamine et de vitamine C *per os*. L'originalité du traitement a résidé en l'administration pendant une dizaine de jours, d'acides aminés en perfusion (Protinutril, 500 ml/24 h) et *per os* (Kétosténil, 4 comprimés 3 fois/j) [4, 9].

L'administration simultanée de diltiazem [11], protecteur théorique à effets vasodilatateurs et anti-ischémiques, et d'acides aminés [10], a vraisemblablement eu pour but une restauration plus rapide des membranes tubulaires rénales. Au bout de quelques jours, la malade a récupéré une fonction rénale avec une créatinine plasmatique à 350 µmol/l. La malade n'avait ni fièvre (37 °C) ni atteinte hépatique (alanine aminotransférase = 5 et 8 UI/l, aspartate aminotransférase = 12 et 15 UI/l).

Dès l'admission, des prélèvements sanguins, urinaires, de dialysats, de résines d'hémodialyse et de plasmaphérese ont été effectués (*Tableau II*). Deux ponctions-biopsies rénales (PBR) ont été pratiquées, sous repérage tomodynamique-

<sup>1</sup> Laboratoire de Biochimie-Immunochimie, Centre hospitalier général, BP 4045, F 66042 Perpignan Cedex.

<sup>2</sup> Laboratoire de Botanique, Phytochimie et Mycologie, Faculté de Pharmacie, avenue C. Flahaut, F 34060 Montpellier Cedex 1.

<sup>3</sup> Service de Néphrologie-Hémodialyse, Centre hospitalier général, BP 4045, F 66042 Perpignan Cedex.

TABLEAU I. - Évolution de la créatinine et de l'urée plasmatiques

Jours*	Heures*	EER	PP	Créatinine (μmol/l)	Urée (mmol/l)
10	23	-	-	1180	58
11	08	+	-	-	18
	12	-	-	520	28
	20	-	-	720	-
12	08	+	-	-	12
	12	-	-	320	23
	20	-	-	520	-
13	08	+	-	-	11
	12	-	-	240	26
	20	-	-	505	-
14	08	+	-	-	14
	12	-	-	270	24
	20	-	-	450	-
15	08	+	-	-	15
	12	-	-	290	38
	20	-	-	550	54
16	06	-	-	600	-
	08	-	+	-	56
	20	-	-	505	36
17	08	-	-	450	-
18	08	+	-	-	24
	12	-	-	390	26
	20	-	-	410	25
26	08	-	-	360	11
180	08	-	-	209	08
540	08	-	-	181	-

\* Nombre de jours après l'ingestion ; \*\* Heure du prélèvement ou de l'épuration ; EER : épuration extrarénale ; PP : plasmaphérèse ; + : présence de l'épuration ; - : absence de l'épuration ou du dosage.

trique, 13 jours (PBR 13) et 6 mois (PBR 180) après l'ingestion du champignon.

Des dosages plasmatique et tissulaire de l'orellanine, ont été effectués. La détection et le dosage de la toxine ont été réalisés par chromatographie bidimensionnelle sur couche mince. L'orellanine a été dosée sous forme d'orelline (produit terminal de sa photodécomposition) par spectrofluorimétrie directe sur chromatoplaques. Cette méthode simple et sensible de dosage est basée sur la stabilité et la sensibilité de la fluorescence de l'orelline [1, 9]. Fait unique dans l'intoxication par les cortinaires, nous avons donc pu suivre *in situ* l'évolution de la toxicité de l'orellanine, par le dosage de cette toxine, dans le plasma et par l'examen de 2 PBR effectuées à 6 mois d'intervalle.

## RÉSULTATS

Lors de l'admission, seul le 1<sup>er</sup> plasma, prélevé avant toute hémodialyse, 10 jours après l'ingestion volontaire de *C. orellanus*, révélait la présence d'orellanine en quantité importante (6 mg/l) (Tableau II). Les jours suivants, cette molécule n'était pas décelée au niveau plasmatique et urinaire, ni dans les dialysats ou les cartouches de dialyse et de plasmaphérèse. Au niveau de PBR 13, l'orellanine et l'orelline ont été retrouvées en quantité importante dont la teneur en équivalence d'orellanine était de 7 μg pour 25 mm<sup>3</sup> de PBR. La PBR 180 révélait uniquement de l'orelline dont la teneur en équivalence d'orellanine était de 24 μg pour 8 mm<sup>3</sup> de PBR [1, 9]. Ces résultats ont traduit une fixation insidieuse et lente d'une quantité importante d'orellanine et de ses produits de photodécomposition dans les cellules rénales. De plus, ces molécules n'étant pas éliminées rapidement, par des phénomènes biochimiques encore inconnus, elles sont rémanentes au niveau tubulo-interstitiel. Ceci conduit,

TABLEAU II. - Chronologie des échantillons biologiques testés et résultats du dosage de l'orellanine.

Jours*	Plasma**	Urine	PBR	Dialysat	Résine Hémodialyse	Résine Plasmaphérèse
10	P10A (6 mg/l)***	-	-	-	RH10	-
11	P11A P11B	-	-	-	RH11	-
12	P12A P12B	-	-	D12	RH12	-
13	P13A	-	RB13 (7 μg pour 25 mm <sup>3</sup> )	D13	RH13	-
15	-	U15	-	-	-	-
16	-	U16	-	-	-	RP16
180	-	-	RB180 (24 μg pour 8 mm <sup>3</sup> )	-	-	-

\* Nombre de jours après l'ingestion ; \*\* A : avant l'hémodialyse ; B : après l'hémodialyse ; \*\*\* Le chiffre entre parenthèses correspond à la concentration des toxines en équivalence d'orellanine ; PBR : ponction-biopsie rénale ; - : pas d'échantillon testé.

dans le cas exposé, à une fibrose interstitielle évolutive intense établie par microscopie électronique de PBR 180.

## DISCUSSION

Au cours du traitement, le but recherché était de récupérer une fonction rénale chez une jeune femme de 31 ans après une intoxication de type orellanien. Lors des dosages effectués, nous avons retrouvé d'une part, l'orellanine dans le premier plasma prélevé avant toute hémodialyse (P10A) et dans la PBR 13 et d'autre part, l'orelline, le produit final de sa photodécomposition, dans la PBR 180 (Tableau II). L'orellanine est donc véritablement la toxine responsable de l'insuffisance rénale aiguë puis chronique de la malade intoxiquée par ingestion volontaire de *C. orellanus* (à J 180, créatinine plasmatique : 209 μmol/l, urée plasmatique : 11,5 mmol/l, Tableau I).

Il a semblé paradoxal de ne pas retrouver les toxines dans les dialysats et les cartouches de dialyse et de plasmaphérèse ; pourtant les résultats biologiques ont montré l'efficacité du traitement (Tableau I). La recherche de l'orellanine et de l'orelline a été réalisée sur une partie aliquote des urines et des dialysats (de 10 à 30 ml) et non sur la totalité des liquides biologiques par 24 h ou par séance [9]. De plus, la méthode spectrofluorimétrique utilisée a une limite de détection de l'orellanine d'environ 10 ng [9]. La non détection de l'orellanine sur les résines d'hémodialyse et de plasmaphérèse peut s'expliquer soit par l'absence de cette toxine dans le sang circulant au moment des épurations extra-rénales, soit

par sa présence en quantité non décelable par notre méthode de dosage. Il est également fort probable que l'orellanine de faible poids moléculaire (PM = 252) ne se soit pas fixée sur une résine de type Amberlite XAD-7 destinée à la détoxification de molécules de poids moléculaire beaucoup plus élevé comme les protéines [9].

Un an et demi après l'ingestion du champignon, la créatinine plasmatique était à 181 µmol/l, l'urée plasmatique à 8,4 mmol/l ce qui montrait une récupération certaine de la fonction rénale. La malade n'était plus soumise à des dialyses ambulatoires ; seuls les examens biologiques et biochimiques des années à venir pourront montrer l'évolution de ce début d'insuffisance rénale chronique.

## Références

1. Andary C., Rapior S., Delpech N., Huchard G. : Laboratory confirmation of *Cortinarius* poisoning. *Lancet*, 1989, 213.
2. Brousse A., Hervé J.P., Leguy P., Clédes J., Leroy J.P. : L'intoxication par champignons de type *Cortinarius orellanus*, une cause rare d'insuffisance rénale. *Nouv. Presse Méd.*, 1981, 10, 1940.
3. Busnach G., Dal Col A., Perrino M.L. et coll. : Plasma exchange in acute renal failure by *Cortinarius speciosissimus*. *Int. J. Artif. Organs*, 1983, 6, 73-74.
4. Delpech N., Rapior S., Ortiz J.P. et coll. : Original blood purification in a case of deliberate intoxication by ingestion of *Cortinarius orellanus*. 7th Annual meeting of the International society of blood purification, 11-13 septembre 1989. Montpellier, 7, 282.
5. Heath A., Delin K., Eden E. et coll. : Hemoperfusion with Amberlite Resin in the Treatment of Self-Poisoning. *Acta Med. Scand.*, 1980, 207, 455-460.
6. Marichal J.F., Triby F., Wiederkehr J.L., Carbiener R. : Insuffisance rénale chronique après intoxication par champignons de type *Cortinarius orellanus* Fries. *Nouv. Presse Méd.*, 1977, 6, 2973-2975.
7. Mulec H., Vikgren P., Nyqvist A. : Hemoperfusion with Amberlite XAD-4 resin for treatment of intoxications in a county hospital. *Artif. Organs*, 1981, 5, 207.

8. Pats B., Durand G., Bousser J. et coll. : Toxicologie automnale lors d'un exercice de survie. A propos d'une intoxication collective par champignons de type *Cortinarius orellanoides*. *Médecine et Armées*, 1988, 16, 231-233.
9. Rapior S., Delpech N., Andary C., Huchard G. : Intoxication by *Cortinarius orellanus*. Detection and assay of orellanine in biological fluids and renal biopsies. *Mycopathol.*, 1989, 108, 155-161.
10. Toback F.G. : Amino acid enhancement of renal regeneration after acute tubular necrosis. *Kidney Int.*, 1977, 12, 193-198.
11. Wagner K., Neumayer H.H. : Prevention of delayed graft function in cadaver kidney transplants by diltiazem. *Lancet*, 1985, i, 1355-1356.

Article reçu le : 26.07.89.

Avis du Comité de lecture le : 6.10.89.

Bon à tirer de l'auteur le : 15.01.90.

## RÉSUMÉ

### Évolution d'une insuffisance rénale aiguë par ingestion volontaire de *Cortinarius orellanus*

L'intoxication de type orellanien se caractérise par une insuffisance rénale aiguë pouvant conduire à la mort sans traitement approprié. Une femme de 31 ans a été hospitalisée 10 jours après une ingestion volontaire de 2 carpophores crus de *Cortinarius orellanus*. Une insuffisance rénale aiguë (créatininémie : 1 100 µmol/l) a nécessité 6 séances d'épuration extra-rénale et une plasmaphérèse, une administration de diltiazem et d'acides aminés. Des dosages plasmatiques et tissulaires de la toxine responsable, l'orellanine, ont été réalisés par chromatographie bidimensionnelle sur couche mince. Le plasma, 10 jours après l'ingestion, avant hémodialyse contenait de l'orellanine. Un an et demi après l'ingestion du champignon, la créatininémie était à 181 µmol/l.

*Presse Méd.*, 1990, 19, pp. 122-124.

## actualités médicales

### Diminution des indications de l'amputation abdomino-périnéale pour cancer du rectum

L'amélioration des techniques chirurgicales et la fiabilité des pincés mécaniques à suture digestive ont permis de réduire les indications des amputations abdomino-périnéales (AAP).

Kirwan et coll. (*Br. J. Surg.*, 1989, 76, 1061-1063) rapportent leur expérience de résection colocolic par voie abdominale (résection antérieure) à propos d'une série de 126 malades opérés consécutivement, atteints de cancer des deux tiers inférieurs du rectum.

Parmi eux, 79 p. 100 ont pu bénéficier d'une résection antérieure ; une AAP ou une intervention de

Hartmann ont été pratiquées respectivement dans 17 et 2 p.100 des cas.

Au plan technique : la marge de sécurité minimale exigée sous la tumeur a été d'un centimètre, les anastomoses colocoliques, toujours après avoir décroché l'angle colique gauche, ont été confectionnées par application d'une pince mécanique type EEA (end-to-end anastomosis). Le chiffre global de colostomie de protection s'élève à 38 p.100, mais sur les 50 derniers malades il n'est que de 16 p.100. Les paramètres étudiés dans cette série rétrospective ont été la morbidité, la mortalité, le taux de récurrence,

la qualité de la continence. Trois fistules anastomotiques cliniques ont été relevées ; aucune réintervention n'a été nécessaire bien que ces 3 malades n'aient pas eu de colostomie de protection. Aucun des 2 décès n'a été directement imputé à un lâche d'anastomose. Sur les 55 malades pour lesquels la chirurgie a pu être considérée comme curatrice, un suivi d'au moins 2 ans a permis de diagnostiquer une récurrence. Enfin 5 p.100 des malades ont souffert au décours d'intervention d'une incontinence occasionnelle ou invalidante.

Ces résultats favorables permettent aux auteurs de recommander cette technique d'anastomose colocolic basse sans réservoir colique.

Th. de Cervens

