

Syndrome orellanien

Données des Centres Antipoison en France
(2013-2022)



Nathalie Paret

Centre antipoison de Lyon
CHU de Lyon

Jean-Michel Gaulier

UF de Toxicologie – Centre de Biologie
Pathologie CHU de Lille

Introduction	Données historiques	Espèces en cause	La toxine	Etude des données des CAP-TV	Matériel & Méthodes	Distribution	Espèces en cause	Symptômes	Histologie	Dosages	Traitement	Evolution	Conclusion
--------------	---------------------	------------------	-----------	------------------------------	---------------------	--------------	------------------	-----------	------------	---------	------------	-----------	------------

Données historiques

- Les cas d'IRA consécutives à l'ingestion de champignons sont rares :
 - ⇒ Espèces du genre **Cortinarius** principalement impliquées
- 1957 : première description d'intoxications par des cortinaires en Pologne (Grzymala)
- 2001 : 245 cas d'intoxications (cas individuels + cas agrégés provenant de séries) dans 11 pays d'Europe (revue de la littérature – Saviuc)
Pologne (135 cas), France (45 cas), Suède (26 cas), Autriche (16 cas), Finlande (9 cas), Allemagne, ...
- Depuis, plusieurs cas ou séries de cas, souvent limitées en nombre, principalement en Europe, en Amérique du Nord, Australie...
- En 2021, série de cas très graves enregistrés par les Centres antipoison (CAP) en France et en Europe
 - ⇒ **objectifs** : - évolution temporelle du nombre de cas de syndrome orellanien enregistrés par les CAP
 - description de leurs caractéristiques

Introduction	Données historiques	Espèces en cause	La toxine	Etude des données des CAP-TV	Matériel & Méthodes	Distribution	Espèces en cause	Symptômes	Histologie	Dosages	Traitement	Evolution	Conclusion
--------------	---------------------	------------------	-----------	------------------------------	---------------------	--------------	------------------	-----------	------------	---------	------------	-----------	------------

Espèces en cause

Girolle/chanterelles



Biotope :

- ✓ Forêts de conifères ou feuillus
- ✓ Dans les mousses



Cortinarius orellanus

(Cortinaire couleur de rocou, Cortinaire des montagnes)



Biotope :

- ✓ Forêts de feuillus (châtaigner, chêne, hêtre...)
- ✓ Terrains secs et chaud
- ✓ Sol siliceux ou calcaires

Classification hiérarchique

- Phylum : Basidiomycètes
 - Classe : Agaricomycetes
 - Ordre : Agaricales
 - Famille : Cortinariaceae
 - Genre : Cortinarius
 - Section Orellani
 - Espèce : Cortinarius rubellus
 - Espèce : Cortinarius orellanus

Cortinarius speciosissimus

(Cortinaire très joli)

= C. rubellus ; C. orellanoides ;
C speciosus ; C. rainierensis, ...



Biotope :

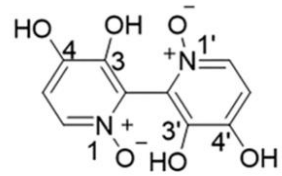
- ✓ Forêts de conifères (épicéa)
- ✓ Zones humides et souvent tourbeuses
- ✓ Sol acide

Introduction	Données historiques	Espèces en cause	La toxine	Etude des données des CAP-TV	Matériel & Méthodes	Distribution	Espèces en cause	Symptômes	Histologie	Dosages	Traitement	Evolution	Conclusion
--------------	---------------------	------------------	-----------	------------------------------	---------------------	--------------	------------------	-----------	------------	---------	------------	-----------	------------

La toxine

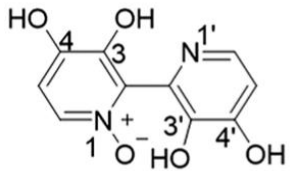
Orellanine isolée pour la première fois en 1962

Structure de bipyridine N-oxyde



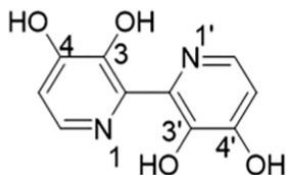
Orellanine

UV



Orellinine

UV



Orelline

Toxicité chez l'animal :

- Plus importante chez les mâles
- Effet dose-dépendant

Site d'action :

- Cellules tubulaires du rein
➔ Accumulation d'orellanine

Mécanisme de toxicité incertain :

- Production d'espèces réactives à l'oxygène + radicaux libres ortho-semiquinoniques -> adduits covalents dans les cellules
- Diminution du glutathion
- Altération de la chaîne respiratoire mitochondriale

A retenir :

- 2 à 3x plus de toxines dans le chapeau que dans le pied
- Orellanine retrouvée dans de la poudre de *C. orellanus* : 1,1 à 1,4%
- Cuisson, congélation ou déshydratation des champignons n'affectent pas la toxicité de la toxine

Méthodologie

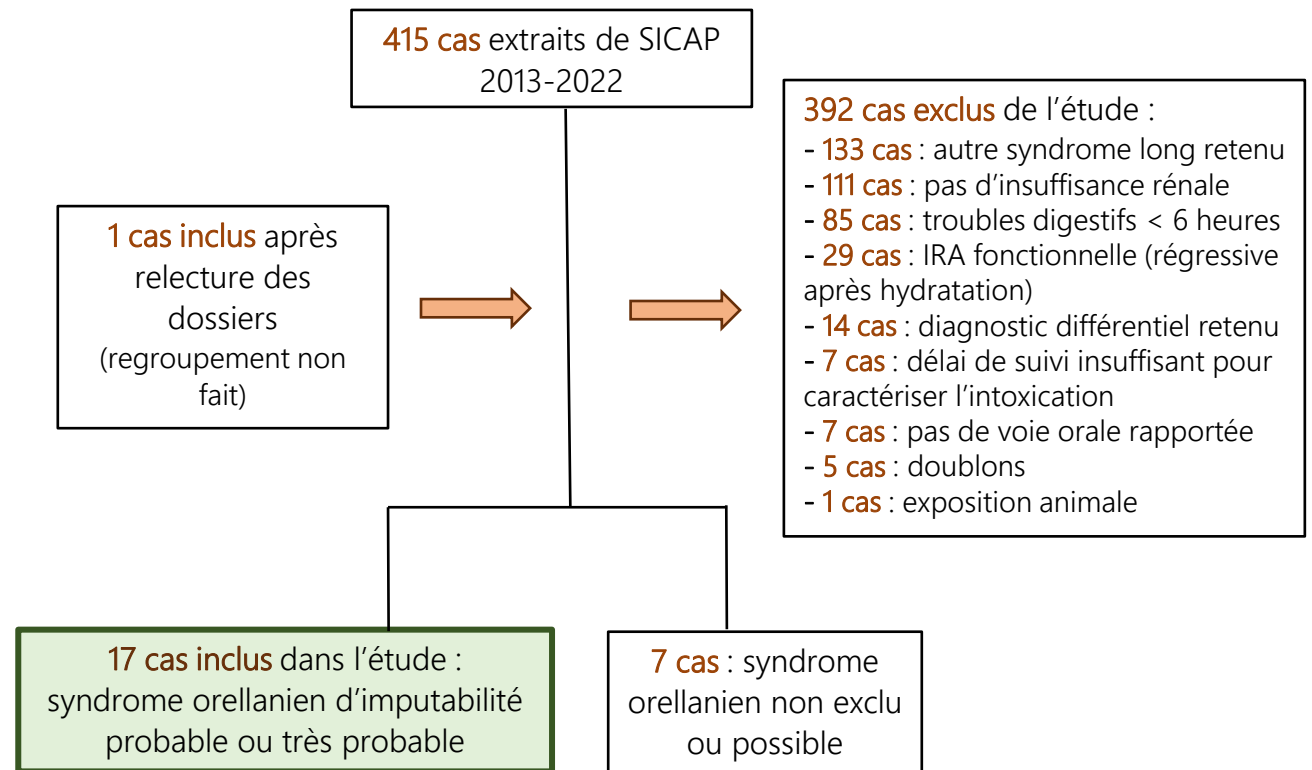
Objectif :

Description temporelle des syndromes orellaniens et de leurs caractéristiques

Extraction dans SICAP entre
01/01/2013 et 31/12/2022 :

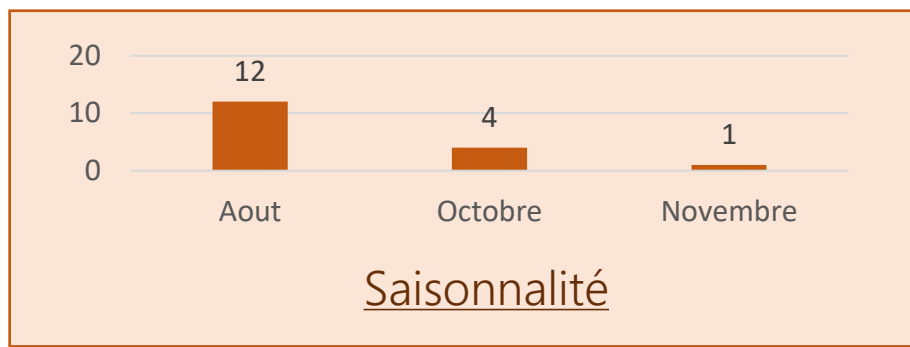
☐ « syndrome orellanien » en symptôme
OU champignon « cortinaire » en agent
OU « champignon » en agent
+ « insuffisance rénale » en symptôme

☐ Extraction imputabilité autre que nulle



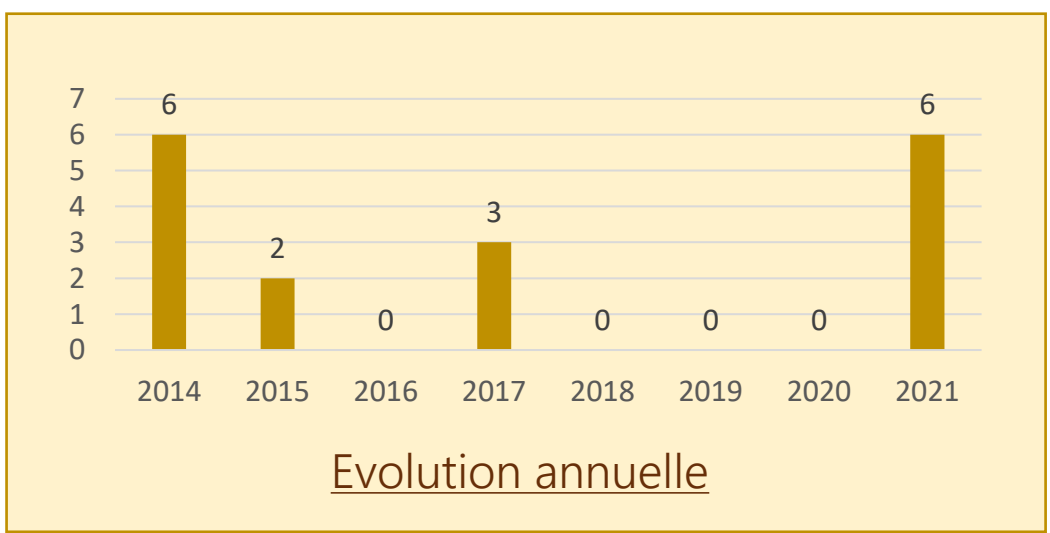
Résultats : distribution temporelle et géographique

17 cas de syndromes orellaniens d'imputabilité probable ou très probable sur la période 2013-2022
 = 11 dossiers de syndromes orellaniens (regroupements)



Sex-ratio (H/F) : 2.4

Age moyen : 57,25 ans (écart-type de 16,8)



Résultats : espèces recherchées/en cause

Année	Espèce recherchée	Identification	Espèce identifiée
2014	« Trompette »	Non	
2014	« Trompette »	Non	
2014	Girolles/Cèpes	Non	
2014	Girolles/Cèpes	Non	
2014	Fausse girolles	Mycoliste/Mycologue (photos + analyse échantillons ramassés à postériori)	Cortinaire des montagnes ou Cortinaire très joli
2014	Fausse girolles	idem	Cortinaire des montagnes
2015	Chanterelles et girolles	Non	
2015	Chanterelles en tube ; Pieds de mouton ; Lacaires amethystes ; Cèpes/bolets	Non	
2017	NR	Mycoliste (échantillons ramassés à postériori)	Cortinaire très joli
2017	NR	idem	Cortinaire très joli
2017	NR	idem	Cortinaire très joli
2021	Cèpes	A postériori sur un livre	Cortinaire des montagnes ou Cortinaire très joli
2021	Cèpes	A postériori sur un livre	Cortinaire des montagnes ou Cortinaire très joli
2021	Chanterelles (et girolles)	Non	
2021	Bolets	Non	
2021	Coulemelles + petits champignons marrons à chapeaux plats	A postériori sur un livre	Cortinaire des montagnes ou Cortinaire très joli
2021	Chanterelles grises	Non	

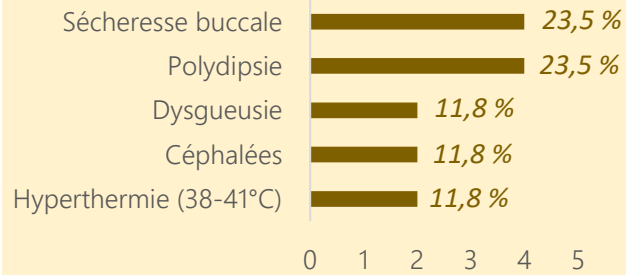


A retenir :

- Majoritairement confondu avec girolles et chanterelles, mais des surprises sont possibles (cèpes et bolets) !
- Identification par la Mycoliste/Mycologues souvent compliquée (absence de photos/champignons)

Résultats : symptômes

Autres symptômes



A retenir :

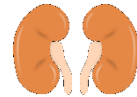
- Troubles digestifs annonciateurs très fréquents mais pas systématiques (3/17 n'en ont pas présenté)
- Bilan hépatique mentionné dans 5 cas : normal



Troubles digestifs

9 heures : délai minimum des troubles digestifs

2 jours : délai médian des troubles digestifs



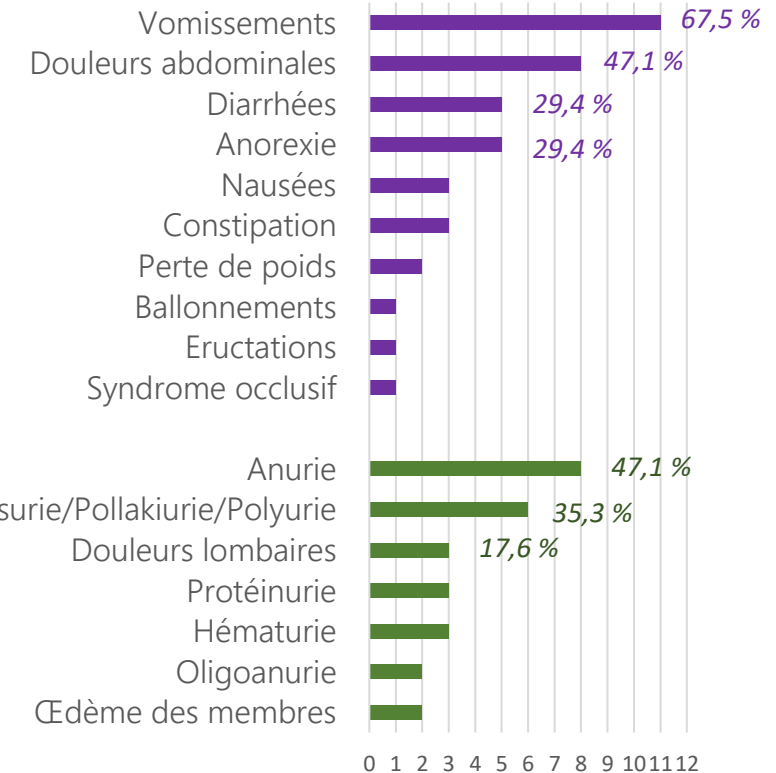
Troubles rénaux

3 jours : délai minimum de la découverte de l'IR

7 jours : délai médian de la découverte de l'IR

9 jours : délai maximum des troubles digestifs

12 jours : délai maximum de la découverte de l'IR



Introduction	Données historiques	Espèces en cause	La toxine	Etude des données des CAP-TV	Matériel & Méthodes	Distribution	Espèces en cause	Symptômes	Histologie	Dosages	Traitement	Evolution	Conclusion
--------------	---------------------	------------------	-----------	------------------------------	---------------------	--------------	------------------	-----------	-------------------	---------	------------	-----------	------------

Résultats : histologie

PBR réalisées chez 8/17 patients :

- ➡ Néphropathie interstitielle aiguë (n=1)
- ➡ Nécrose/lésions tubulaires aiguës (n=7)
 - Interstitielle (n=4)
 - Infiltrat inflammatoire (n=2)
- ➡ Pas d'atteinte des glomérules précisée dans 2 cas



A retenir :

➤ Syndrome orellanien =
pas d'atteinte des
glomérules et vaisseaux

Littérature

- Néphrite tubulo-interstitielle
 - NTA focale ou étendue
 - Possible œdème interstitiel avec infiltrat inflammatoire (cellules lympho-plasmocytaires, parfois polynuclées)
 - Possible fibrose interstitielle

- Pas/peu de stigmates d'un mécanisme immunoallergique ⇒ mécanisme toxique

- PBR successives : amélioration des lésions interstitielles mais pas des lésions tubulaires

Analyses toxicologiques

- Recherche d'orellanine dans le sérum, les urines ou le matériel de biopsie depuis 1989 mais **peu de publications** car molécule très difficile à analyser
- Surtout, des analyses dans les champignons
- Limite de détection la plus basse atteinte (toutes méthodes confondues) : 4,9 ng/mL



Review

Human Poisoning from Poisonous Higher Fungi: Focus on Analytical Toxicology and Case Reports in Forensic Toxicology

Estelle Flament ¹, Jérôme Guittou ^{2,3,*}, Jean-Michel Gaulier ⁴ and Yvan Gaillard ¹



Table 1. Cases of orellanine poisoning.

Ref.	Date of Intoxication	Country	N	Sex/Age	Onset of Symptoms/Delay before Hospitalization	Symptoms	Treatment	Notes	Toxin Quantification	Outcome	Mushroom Species
[12]	1955-1957	Poland	144	-	-	-	-	-	-	25 deaths	<i>Cortinarius orellanus</i>
[34]	-	Finland	9	-	-	-	6 hemodialysis	-	-	4 renal transplantation	<i>Cortinarius speciosissimus</i>
[34]	NC	Sweden	2	M/24	NC/NC	Nausea, vomiting, abdominal pain	Gastric aspiration, hemoperfusion, hemodialysis	-	-	Renal function normal	<i>Cortinarius speciosissimus</i>
				F/47	NC/NC	Nausea, abdominal pain	-	-	Renal function normal		
[19]	August 1979	Scotland	3	M/31	H 36/D 10	-	Peritoneal dialysis, hemodialysis	Plasma creatinine: 2945 µmol/L at D 10; Plasma urea: 48 mmol/L at D 10; Percutaneous renal biopsy at W 3 and W 7 after admission	-	Renal transplantation at Mo 9	<i>Cortinarius speciosissimus</i>
				F/25	D 2/D 11	Nausea, vomiting, anorexia, muscle and abdominal pain, night sweats, headache, bilateral loin pain, severe burning thirst, oliguria, anuria, acute renal failure	Hemodialysis	Consumption of the same mushroom on 2 consecutive days; Plasma creatinine: 1925 µmol/L at D 10; Plasma urea: 42 mmol/L at D 10; Percutaneous renal biopsy at W 2 nd and W 6 after admission	-	Renal function normal	
[35]	1981	France	5	-	-	-	-	-	-	3 positive development; 1 death of intracerebral hemorrhage; 1 chronic renal failure	<i>Cortinarius ophiodemus</i>
[36]	September 1981	Italy	2	M/38 F/38	D 2/NC	Gastrointestinal disorder, acute renal failure	Plasma exchange, dialysis	Renal biopsy: renal tubulointerstitial necrosis + interstitial oedema	-	Positive development Renal failure for 6 months	<i>Cortinarius speciosissimus</i>
[37]	NC	Germany	2	-	-	-	-	-	-	2 renal failure	<i>Cortinarius speciosissimus</i>
[32] [33]	1979-1993	Sweden	22	M/41	D 1/D 8	Vomiting, severe burning thirst, polyuria, oliguria	Hemoperfusion, hemodialysis, peritoneal dialysis	3 meals during 2 weeks; Serum creatinine: 1600 µmol/L at D 8	-	Renal transplantation at Y 3	<i>Cortinarius speciosissimus</i>
				M/44	D 2/D 10	Nausea, vomiting, abdominal pain, oliguria, acute renal failure	Peritoneal dialysis, hemodialysis	Serum creatinine: 1500 µmol/L at D 10; Ureaemia: 17 mmol/L at D 10; Renal biopsy at Mo 2 reveal normal glomeruli and atrophic tubuli	-	Renal transplantation at Mo 9-10	

Analyses toxicologiques (Travail de Thèse d'Estelle Flament)

UHPLC-HRMS/MS (Technologie Orbitrap) = **masse exacte**

Fluides biologiques humains (sang total, plasma, urine)

➤ Validation complète dans le **plasma** et l'**urine** = **dosages**

Limite de détection : 0,1 ng/mL

Limite de quantification : 0,5 ng/mL

➤ Validation semi-quantitative dans le **sang total** = **détection**

Limite de détection : 0,5 ng/mL



Journal of Analytical Toxicology, 2022, 00, 1–7
 DOI: <https://doi.org/10.1093/jat/bkac018>
 Advance Access Publication Date: 16 March 2022
 Article



Determination of Orellanine in Human Biological Matrices Using Liquid Chromatography with High-Resolution Mass Spectrometry Detection: A Validated Method Applied to Suspected Poisoning Cases

Estelle Flament¹, Jérôme Guitton^{2,3,*}, Thomas Gicquel⁴, Nathalie Paret⁵, Nathalie Jarrier⁵, Gaëlle Creusat⁶, Christine Tournoud⁶, Magali Labadie⁷, Jean-Michel Gaulier⁸ and Yvan Gaillard¹

Table I. Accuracy, Intraday ($N = 6$) and Interday Precision ($N = 16$) for Orellanine in Spiked Plasma and Urine and Accuracy, Intraday Precision at the LLOQ ($N = 7$) [C: Concentration; SD: Standard Deviation]

QC _{low} and QC _{high}					
Matrices	Concentration	Mean \pm SD ($n = 18$)	Accuracy ($n = 18$)	Intraday precision ($n = 6$)	Interday precision ($n = 16$)
Plasma	0.7 μ g/L	0.7 \pm 0.1 μ g/L	100.5 %	13.6 %	7.5 %
	25 μ g/L	23 \pm 3.5 μ g/L	93.6 %	12.7 %	9.5 %
Urine	0.7 μ g/L	0.8 \pm 0.2 μ g/L	109.9 %	11.1 %	15.6 %
	75 μ g/L	79 \pm 10 μ g/L	105.8 %	10.0 %	10.0 %
LLOQ					
Matrices	Concentration	Mean \pm SD ($n = 7$)	Accuracy ($n = 7$)	Intraday precision ($n = 7$)	Interday precision
Plasma	0.5 μ g/L	0.45 \pm 0.03 μ g/L	88.9 %	5.8 %	–
Urine	0.5 μ g/L	0.45 \pm 0.05 μ g/L	90.5 %	11.6 %	–

Résultats : dosages

- Orellanine retrouvée dans au moins une matrice biologique dans 10/13 cas (4 cas avec prélèvements non réalisés)
- Quantification possible pour 2 cas (1) et (2)

Matrice	Nombre de prélèvement	Nombre de positif	Dosage quantitatif
Sang total	9	6 / 9	
Urines	7	4 / 7	(1) J15 : 1,8 µg/L (2) J23 : 0,53 µg/L
Plasma	8	3 / 8	
Biopsie rénale	3	3 / 3	

Délai minimum de détection (en jours)	Délai maximum de détection (en jours)
5	17
7	24
7	16
10	17

Détecté à J24
mais pas à J31

3 cas avec prélèvements négatifs (urines à J10 ; plasma à J14 ; plasma et urines à J12)
 ➡ Importance de la vigilance de la conservation et l'acheminement des prélèvements (dégradation de l'orellanine exposée aux UV !)

Résultats : traitement

• Traitement symptomatique

- Furosemide (n=1)
- Corticoïdes (n=2) et NAC (n=1)
- EER (13/17 patients)
 - Dialyse initiale (n=5)
 - Dialyse chronique (n=8)

NOS DOSSIERS VIDÉOS PRIX LITTÉRAIRES	NUMÉRIQUE
	Greffe de rein : l'écrivain Nicholas Evans sauvé <small>Nicholas Evans, l'auteur de <i>L'Homme qui murmurait à l'oreille des chevaux</i> (Pocket, 1997, traduit par Valérie Malfoy), a reçu une greffe de rein de sa fille Lauren. Il souffrait d'insuffisance rénale due à l'ingestion de champignons non-comestibles il y a de cela trois ans.</small>

Littérature

- Traitement symptomatique
 - Furosemide non recommandé
 - Corticoïdes et/ou NAC et/ou traitement antioxydant
⇒ pas de bénéfice démontré
 - EER
 - Gestion de l'IRC
 - HD chronique
 - Transplantation rénale non recommandée avant 6 mois

Résultats : évolution (n=17)

Résultats / série CAP	Insuffisance rénale aigüe		
	Traitement EER	Pas d'épuration	Total IRA
Insuffisance rénale chronique			
Transplantation/en attente	7		7
Epuration chronique intermittente	1 (créatinine 800 µmol/L à 1 mois)		1
IRC	3 (suivis > 6 mois)		3
Guérison		1	1
Evolution non précisée	2	3	5

Littérature

2001 : Séries de 90 cas avec

- 30% évolution favorable sans IRA,
- 70% avec IRA (74% ont eu une EER)
 - 50% avec IRA évoluant vers
 - 50% Guérison
 - 50% IRC nécessitant ou non une HD chronique
 - ± transplantation rénale

A retenir :

- Bonne évolution des patients transplantés ou en HD chronique après un syndrome orellanien = situations identiques à d'autres circonstances
- Evolution exceptionnelle vers le décès (taux de 5,5 % rapporté en 2021)

Introduction	Données historiques	Espèces en cause	La toxine	Etude des données des CAP-TV	Matériel & Méthodes	Distribution	Espèces en cause	Symptômes	Histologie	Dosages	Traitement	Evolution	Conclusion
--------------	---------------------	------------------	-----------	------------------------------	---------------------	--------------	------------------	-----------	------------	---------	------------	-----------	------------

Conclusion

Le syndrome orellanien :

- Pas d'augmentation temporelle du nombre de cas déclarés aux CAP
- Intoxication potentiellement grave (IRC, dialyse chronique, transplantation rénale)
- La découverte d'une nécrose tubulaire aiguë interstitielle sans étiologie évidente, doit faire rechercher la consommation de champignons (cortinaires toxiques) dans les unes à deux semaines précédentes
- Diagnostic basé sur la symptomatologie, l'histologie et l'identification des champignons
 - Nouvelle technique de détection/dosage pouvant être réalisée rapidement
➔ diagnostic de certitude
- Des connaissances complémentaires du mécanisme d'action permettraient peut-être d'envisager d'autres pistes de traitements ciblées



Girolle/chanterelles + troubles digestifs tardifs

= alerter les patients des symptômes associés au syndrome orellanien

± bilan rénal selon symptômes

Merci de votre attention

Remerciements au Dr A. Czerwiec et au Pr S. Rapior pour leur aide/avis

