

Le traitement de l'intoxication par les toxines phalloïdiennes, étude des associations thérapeutiques par analyse multiparamétrique

Didier Michelot, Sylvie Rapior, Jean-Christophe Doré

► **To cite this version:**

Didier Michelot, Sylvie Rapior, Jean-Christophe Doré. Le traitement de l'intoxication par les toxines phalloïdiennes, étude des associations thérapeutiques par analyse multiparamétrique. 12èmes Rencontres en Toxinologie - Thème "Envenimations, Intoxinations", Société Française pour l'Etude des Toxines, Dec 2004, Paris, France. hal-02267063

HAL Id: hal-02267063

<https://hal.umontpellier.fr/hal-02267063>

Submitted on 20 Aug 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Le traitement de l'intoxication par les toxines phalloïdiennes, étude des associations thérapeutiques par analyse multiparamétrique

Didier Michelot^{1}, Sylvie Rapior² et Jean-Christophe Doré¹*

1 Chimie et Biochimie des Substances Naturelles, Muséum National d'Histoire Naturelle, Régulation du Développement, Diversité Moléculaire,

USM 0502, UMR 5154 CNRS, 63, rue Buffon, CP 54, 75005 Paris, France.

2 Laboratoire de Botanique, Phytochimie et Mycologie, UMR 5175 CNRS,

Centre d'Ecologie Fonctionnelle et Evolutive, Faculté de Pharmacie,

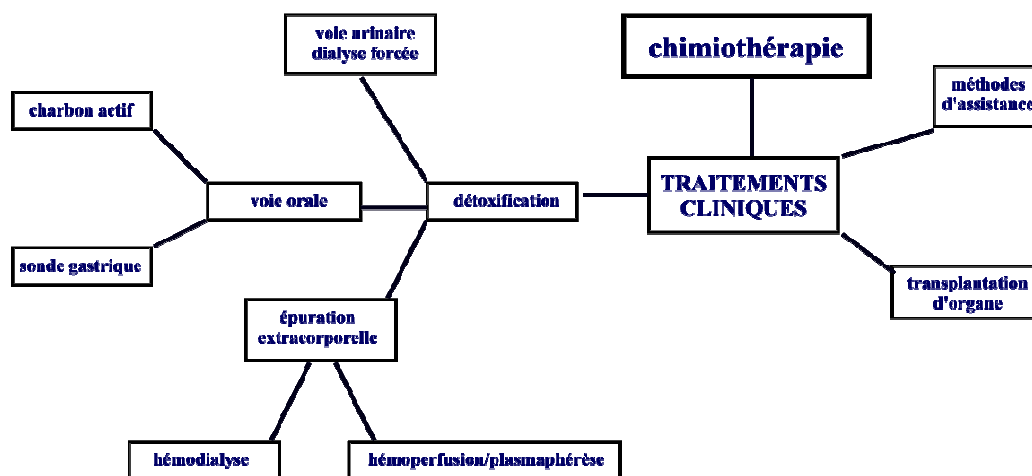
15, avenue Charles Flahault, BP 14 491, 34093 Montpellier cedex 5

Résumé

L'intoxication par *Amanita phalloides* (Vaill. ex Fr.) et par les autres espèces fongiques contenant les mêmes toxines est considérée comme la plus sérieuse parmi les empoisonnements causés par les champignons. Dans les cas les plus graves, elle peut conduire au décès par coma hépatique et nécessite ainsi l'hospitalisation immédiate dans un service de réanimation d'urgence. De nombreux traitements ont été présentés dans la littérature, ils donnent la priorité à certaines méthodes thérapeutiques, mais les associent le plus souvent afin d'obtenir une évolution favorable. Plusieurs milliers de cas ont fait l'objet de mises au point récentes qui décrivent les cas cliniques et les différentes méthodes mises en œuvre. Des analyses multiparamétriques ont été effectuées sur les données disponibles, les positions réciproques des traitements dispensés et des résultats cliniques sur les cartes factorielles discutent et légitiment les prises de décisions thérapeutiques ; elles permettent de proposer une hypothèse sur le mode d'action des toxines au regard des procédures utilisées.

Introduction

L'intoxication par l'amanite phalloïde est considérée comme la plus sérieuse, c'est elle qui produit le plus grand nombre de décès parmi les intoxications par les champignons. Les traitements de ce syndrome ont bien évolué depuis l'organothérapie préconisée par Limousin qui faisait avaler par la personne intoxiquée des cervelles et de estomacs crus de lapin. Désormais le traitement clinique associe différentes stratégies alliant les méthodes de simple soutien souvent en réanimation, la chimiothérapie, les diverses méthodes de détoxification voire la transplantation d'organe.



Stratégies du traitement du syndrome phalloïdien

Les protocoles diffèrent beaucoup et les associations sont multiples et aucune analyse discriminante n'a été effectuée pour examiner la validité réciproque des différents traitements. Le présent travail se propose, sans conseiller un traitement type, d'analyser les corrélations tendant à obtenir la plus forte probabilité de survie.

Matériel et méthodes

Cette étude s'appuie sur une base de données informatique construite à partir de l'article Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis, Enjalbert F., Rapior S., Nouguier-Soulé J., Guillon S., Amouroux N. et Cabot C. *Journal of Toxicology* (2002) **40** 715-757. Toutes les informations ont été codées en cascade ; elles combinent tous les éléments (année, pays, simple support, techniques de détoxification et d'épuration sanguine, mono-, di-, tri-, polythérapie, transplantation rénale).

La chimiothérapie utilisée est complexe, elle conjugue différents agents dont les activités pharmacologiques ont des organes-cibles variés :

Antibiotiques : benzylpénicilline et ceftazidime

Antioxydants et piègeurs de radicaux libres : Vitamine C, vitamine E, acide thiocétique, silybine

Antiseptiques : nifuroxazide

Stéroïdes : hydrocortisone

Divers : hormone de croissance humaine, insuline

Résultats des dénombrements des diverses occurrences des différents champs informationnels

La base concerne 2110 patients hospitalisés pour intoxication phalloïdienne, patients regroupés en 191 groupes principaux (correspondant à une à 3 références bibliographiques). Le bilan clinique (survie) est donné en complément, ce qui permet de calculer un taux de mortalité pour chacun de ces 191 groupes (nota: on peut supposer que cette issue fatale est survenue en milieu médical et qu'elle ne tient pas compte de la mortalité post-hospitalisation immédiate ou différée...)

Sur ces 2110 patients 244 sont décédés (pendant leur hospitalisation) soit un indice de mortalité moyen de **11.58 %**

Ces 191 groupes ont été rassemblés en 6 grandes familles de traitements

1. mesures "de soutien". Uniquement : **40.65%** des malades de ce groupe sont décédés (91 des patients appartiennent à ce groupe) qui implique 25 des 191 groupes principaux.
2. procédures de détoxification (non médicamenteuses) : taux de mortalité beaucoup plus faible **8.83%** concerne 385 patients répartis en 31 groupes.
3. monochimiothérapie avec ou sans procédures de détoxification ;: 344 patients rentrent dans cette catégorie (appartenant à 31 groupes également). Le taux de mortalité observé est de **8,72%** seulement (le plus bas des 6 grandes catégories de traitements)
4. bi- et trichimiothérapies (avec benzylpénicilline) avec ou sans procédures de détoxification ;elles concernent 1066 patients (répartis entre 74 classes) - taux de mortalité légèrement supérieur au deux précédents: **9.90%**
5. bi- et trichimiothérapie (sans benzylpénicilline) avec ou sans procédures de détoxification: 35 patients seulement sont concernés (dans 10 classes). L'incidence sur la mortalité est de **11.43%**, ce qui est sensiblement supérieur au cas précédent
6. enfin polychimiothérapie avec ou sans benzylpénicilline et avec ou sans procédures de détoxification: 193 patients sont concernés (dans 19 classes) le taux de mortalité est nettement plus élevé **17.61%**

Dans la mesure où il n'y a pas eu sélection des patients sur la base de la gravité de leur cas, sur leur appartenance géopolitique, la qualité des soins hospitaliers par pays, etc, le résultat montre clairement :

1. bien naturellement, la mise en oeuvre de seuls traitements de simple soutien est accablante pour l'évolution de la pathologie (près d'un mort sur deux)
2. que la différence entre des traitements non médicamenteux stricts (charbon, sonde gastriques, dialyse etc...) et ceux avec en plus la prise de médicaments en monothérapie sans précision n'est pas très significative **8,8%** contre **8,7%** (donc largement inférieure aux incertitudes statistiques)
3. la benzylpénicilline pourrait avoir un léger effet positif dans le cadre de bi et tri-chimiothérapie (observation à confirmer)
4. la polychimiothérapie, si elle ne concerne pas des cas désespérés, donc présentant un biais statistique, est assez fortement défavorable (incidence de décès double par rapport aux cas 1, 2 et 3)

Il est clair que dans ce cadre d'un clivage très macroscopique des types de traitement, s'il apparaît globalement que l'effet des médicaments est plus que discutable en général, il est impossible d'apprécier la part relative de chacune des 12 catégories de médicaments (prescrits seuls ou en mélange) dans la survie des patients (en positif ou en négatif)

Incidence des traitements cliniques non chimiothérapeutiques sur le taux de mortalité

7 catégories d'interventions sont pratiquées en milieu hospitalier dans le cas des phénomènes d'intoxication phalloïdiennes,

1. la détoxification gastrointestinale par ingestion orale de charbon actif. Cette méthode traditionnelle en toxicologie s'adresse en général à un empoisonnement par petites molécules adsorbées par le support, cependant l'amatoxine n'est qu'un petit peptide cyclique de poids moléculaire moyen voisin de 1 kD, son adsorption semble donc possible. L'effet retard dans l'apparition des symptômes l'intoxication par l'alpha-amanitine (24/48 heures voire davantage) pose un problème : la toxine a pu quitter la circulation systémique et se fixer dans certains organes. 930 des 2110 malades hospitalisés ont été traités (entre autres méthodes par le charbon activé). 91 des 191 références indiquent le recours à ce traitement. Le résultat est plutôt moyen, puisqu'il indique que **11,19%** des sujets traités sont décédés (moyenne générale : 11.58%)

2. la sonde gastrique. 341 patients ont subi ce traitement (21 références) , le taux de mortalité est légèrement plus élevé que la moyenne: **12,02%**

3. association charbon et sonde gastrique. 286 patients ont subi ce traitement (entre autres traitements) (15 références) le taux de mortalité moyen : **11,18%** (décisions médicales prises isolément ou en association sans un effet décisif, trop proches de la moyenne)

4. la diurèse forcée. Elle a été appliquée à 1181 patients (soit plus de la moitié d'entre eux, isolément ou en association avec d'autres traitements) (43 références). Effet bénéfique beaucoup plus net, le taux de mortalité tombe à **9,23%**

5. l'hémodialyse . Elle est destinée à retirer du sang la toxine circulante. Elle a été pratiquée chez 831 patients (44 références), le taux de survivants est de **11,19%** ce qui est très proche de la moyenne donc ce qui relativise l'effet bénéfique de cette intervention bien particulière. Il reste bien évidemment une information inconnue et importante. Cette pratique, qui concerne largement moins de la moitié des patients, n'a-t-elle pas été réservée à des cas particulièrement graves (ou comme palliatif à des symptômes d'insuffisance rénale avérés)

6. l'hémo perfusion. Elle concerne encore 866 patients (40 références), son incidence sur le taux de mortalité apparaît nettement plus favorable puisque le taux de mortalité décroît à **7,85%** (niveau le plus bas observé).

7. la plasmaphérèse. Elle a été pratiquée sur un nombre plus restreint de patients (375) (30 références) et peu bénéfique (7 points au dessus de la moyenne) soit **18,67%** de taux de mortalité.

Nous avons encore recherché un certain nombre de traitements mixtes, dans des cas où l'effectif (>75 cas) donnait encore au résultat un sens au plan statistique.

Hémodialyse et charbon ne forment pas une association apparemment très avantageuse puisque sur 255 patients (20 références) le taux de mortalité est largement supérieur au taux de chaque pratique considéré isolément : **16,86%**.

Il en va de même pour l'association hémodialyse-sondage gastrique, qui rencontré plus modestement dans 87 cas seulement (6 références) donne un taux de mortalité de **12,64%**

L'association de l'hémodialyse avec la plasmaphérèse (157 patients, 6 références) qui donne un résultat beaucoup plus mauvais que chaque approche pratiquée isolément : **26,75%** de mortalité (pour 11,19 et 18,66 respectivement)

Une autre association apparaît nettement néfaste: hémo perfusion et plasmaphérèse (113 cas, 6 références) ou le bilan monte au chiffre inquiétant de **30,08%** de mortalité contre 7,8 et 18,6% pour ses composantes considérées isolément.

L'association hémodialyse-hémo perfusion apparaît soit neutre soit plutôt favorable: pratiquée sur 1/4 de patients (596 cas, 18 références) avec le plus faible taux de mortalité rencontré jusqu'à présent (sur des effectifs statistiquement significatifs): **7,38%** (chiffre soit assez proche de l'hémodialyse pratiquée seule 7,85%).

Incidence de la greffe de foie sur le taux de mortalité

La transplantation hépatique n'a été pratiquée que chez 64 patients (23 références), on peut justement considérer que cette décision médicale n'a été prise que dans des situation d'intoxication de haute gravité (lyse totale et généralisée des cellules hépatiques) et disponibilité du greffon. Le résultat est très éloquent puisque sur des patients sans doute dans un état désespéré seuls **5,46%** sont décédés (le taux le plus bas rencontré jusqu'à présent...

Incidence des différents traitements médicamenteux

12 principes actifs ont été employés seuls ou en mélange pour traiter les différents patients victimes d'une intoxication phalloïdienne. Deux se détachent nettement du lot:

La sylibine tout d'abord qui avec 624 cas traités (sur 2110) (46 références) voit le taux de mortalité baisser à **5,6%**. Ce flavolignane est un puissant hépatoprotecteur. La **N-acétylcystéine** (NAC) ensuite, 191 cas traités (15 références) qui ramène le taux de mortalité à environ 50% de la moyenne **6,8%**.

Les autres catégories donnent des résultats soit peu significatifs soit relativement défavorables. Les vitamines antioxydantes E et C (avec certes assez peu de cas... donc signification statistique peu robuste) 25 et 63 patients respectivement et un taux de mortalité très élevé **40%** dans le cas de la vit E et encore **19,05%** pour l'acide ascorbique. Les antibiotiques en général n'ont pas un effet spectaculaire bien au contraire **20,27%** de taux de mortalité avec 74 cas (21 références). La benzylpenicilline, sur 1391 patients traités (entre autres médication) produit un taux de mortalité de **10,85%** ..

- Les corticoïdes utilisés dans 462 cas (44 références) présentent une incidence plutôt défavorable : taux de mortalité de **15,58%**. Les dérivés insuliniques (avec glucagon) et avec hormone de croissance sont également nettement au dessus de la moyenne en

terme de taux de mortalité: **16,4%** et **15,9%** pour 128 et 69 cas respectivement. Enfin des produits divers comme la Cimétidine avec **14,28%** de taux de mortalité (mais un faible effectif 21 cas), et le TIOC avec quant à lui 450 cas laisse le taux de mortalité a proximité de la moyenne: **12,0%**.

Conclusion

Ces résultats préliminaires constituent une banque de données informatique où apparaissent l'ensemble des traitements relatifs à ce type d'intoxication. Elle sera à l'origine d'un site web. Elle devrait permettre grâce à un traitement multiparamétrique approprié de discriminer les traitements les plus pertinents.

