

## DANS CE NUMÉRO

LA SILYMARINE DANS  
L'INTOXICATION AUX  
AMATOXINES.....1

LES INTOXICATIONS PAR LES  
CHAMPIGNONS SAUVAGES...8

LA BERCE DU CAUCASE.....13

PUBLICATION DU CENTRE DE TOXICOLOGIE  
INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC  
ET DU CENTRE ANTIPOISON DU QUÉBEC

## LA SILYMARINE DANS L'INTOXICATION AUX AMATOXINES

Pierre-André Dubé<sup>1</sup>

### INTRODUCTION

La silymarine standardisée est extraite des graines et des fruits séchés du chardon-Marie (*Silybum marianum*), une plante de la famille des *Asteraceae* (figure 1). Ses principaux constituants actifs sont les flavonoïdes : silibinine (silybine) et isosilibinine (mélange 1:1 de diastéréoisomères); silychristine; silydianine<sup>(1,2)</sup>. Le nom silymarine a été utilisé à la fois pour identifier le mélange des principaux flavonoïdes, mais également pour la silibinine seule.

Plus de 6 000 composés naturels ont été répertoriés comme faisant partie de la classe des flavonoïdes. Les activités biologiques attribuées aux flavonoïdes sont très diversifiées : propriétés antioxydantes et piègeurs de radicaux libres, propriétés inhibitrices d'enzymes, effets protecteurs vasculaires, propriétés antihépatotoxiques, propriétés antiallergiques, activité anti-inflammatoire, activité anti-ulcérogène<sup>(4)</sup>.

<sup>1</sup> B. Pharm., M. Sc., pharmacien  
Institut national de santé publique du Québec

#### Révision scientifique :

Lyse Lefebvre  
B. Pharm., pharmacienne  
Institut national de santé publique du Québec

René Blais, M.D., FRCP(C), ABMT  
Directeur médical  
Centre antipoison du Québec

Cet article fera une brève revue de l'utilisation de la silymarine lors d'intoxication aux amatoxines (principalement  $\alpha$ -amanitine).



Figure 1 *Silybum marianum*<sup>(3)</sup>

#### Noms vernaculaires français :

Chardon-Marie, artichaut sauvage, chardon argenté, chardon de Notre-Dame, chardon marbré, épine blanche, lait de Notre-Dame, silybe de Marie

#### Noms vernaculaires anglais :

*Blessed milk thistle, Marian thistle, Mary thistle, St Mary's thistle, mediterranean milk thistle, variegated thistle*

UTILISATION

La silymarine a été utilisée dans plusieurs situations. Selon les monographies (2002) de l'Organisation mondiale de la Santé<sup>(2)</sup> :

- Utilisations appuyées par des données cliniques :
  - Traitement de soutien de l'hépatite aigüe ou chronique et de la cirrhose induite par de l'alcool, des drogues ou des toxines.
- Utilisations décrites dans les pharmacopées et dans les systèmes traditionnels de médecine :
  - Traitement de la dyspepsie et des calculs biliaires.
- Utilisations décrites dans la médecine populaire, non appuyées par des données expérimentales ou cliniques :
  - Traitement de l'aménorrhée, de la constipation, du diabète, du rhume des foins, des hémorragies utérines et des varices.

Actuellement, l'utilisation de la silymarine lors d'intoxication aux amatoxines est mentionnée comme possibilité de traitement dans les recommandations publiées par plusieurs experts<sup>(5-14)</sup>. Son utilisation pour cette indication reste toutefois controversée. Bien que des études démontrent une certaine efficacité, le niveau d'évidence probante est encore faible (figure 2).

L'utilisation de silymarine dans le traitement des maladies hépatiques a été discutée par un groupe d'experts en 2004<sup>(16)</sup>. En 2005, l'American Association for the Study of Liver Diseases a publié sa prise de position sur la gestion de l'insuffisance hépatique aigüe<sup>(17)</sup>. Leurs recommandations mentionnent :

*« Chez les patients avec une insuffisance hépatique aigüe suite à une intoxication aux champignons connue ou suspectée, considérer l'administration de pénicilline G et de silymarine ».*

Cette recommandation est de niveau III, soit d'épidémiologie descriptive et d'opinions d'autorités respectées.

Selon le site « *ClinicalTrials.gov* », les autorités américaines auraient autorisé, jusqu'à maintenant, 22 études cliniques sur la silymarine/silibinine comme traitement dans diverses affections, dont une étude lors d'intoxication aux amatoxines<sup>(18)</sup>. L'intérêt pour cette substance est en augmentation, puisque 59 % des demandes faites à cet organisme pour la silymarine/silibinine ont été effectuées entre 2007 et 2010. Plusieurs de ces études sont en cours ou en phase de recrutement.

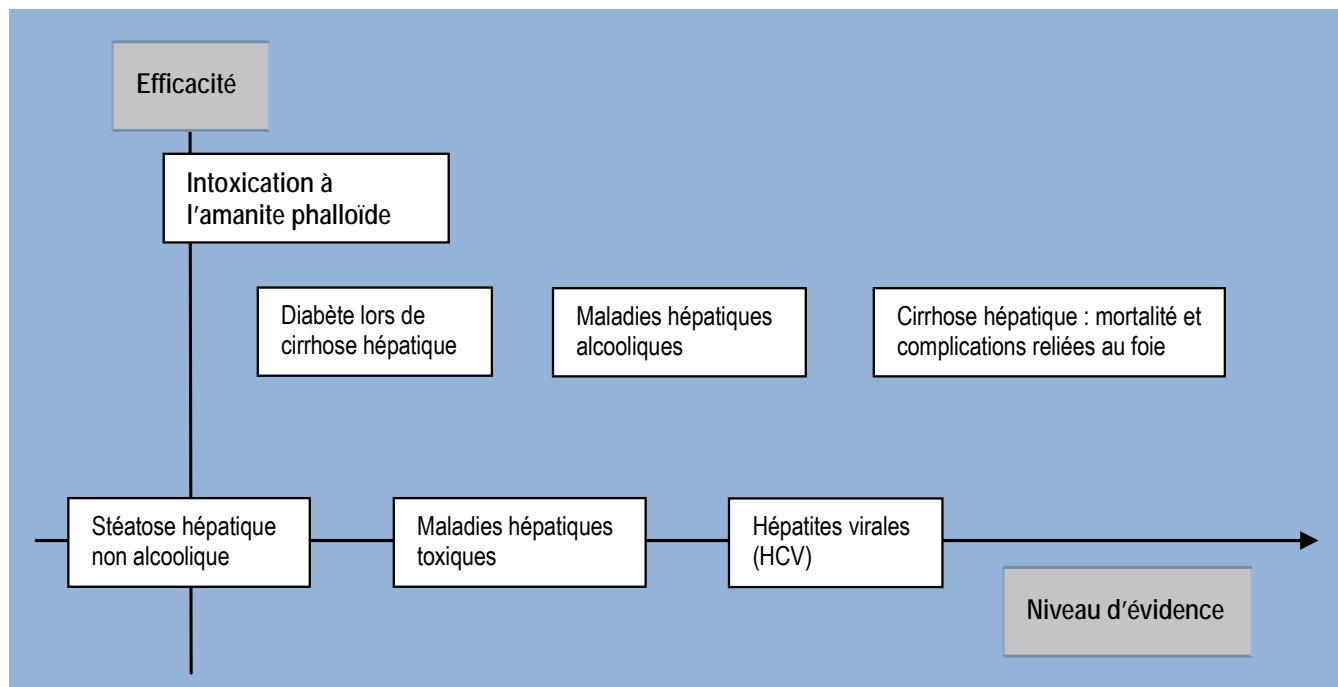


Figure 2 Résumé des indications cliniques et de l'évidence supportant l'utilisation de la silymarine selon Saller et collab.<sup>(15)</sup>

PHARMACOLOGIE

La silibinine (silybine) (figure 3) semble procurer la plus grande activité pharmacologique des constituants de la silymarine<sup>(19)</sup>. La plupart des études biochimiques et pharmacologiques ont été effectuées en utilisant une préparation standardisée de silymarine, ou son principal constituant, la silibinine<sup>(2)</sup>.

La silymarine exercerait son effet protecteur contre la toxine  $\alpha$ -amanitine en empêchant celle-ci de traverser les membranes des hépatocytes et en inhibant les effets du TNF $\alpha$  (facteur de nécrose tumorale) qui exacerbent la peroxydation lipidique<sup>(20)</sup>. Les effets régénérateurs de la silymarine sur les hépatocytes semblent être sélectifs pour les cellules saines et ne favoriseraient pas la prolifération d'hépatomes ou d'autres lignées de cellules malignes<sup>(21)</sup>.

Des propriétés anti-inflammatoires et anticarcinogènes ont également été documentées<sup>(20,22-24)</sup>. Un résumé du mécanisme d'action est présenté à la figure 4.

Les quatre principales propriétés antihépatotoxiques de la silymarine sont présentées au tableau 1 de la page suivante.

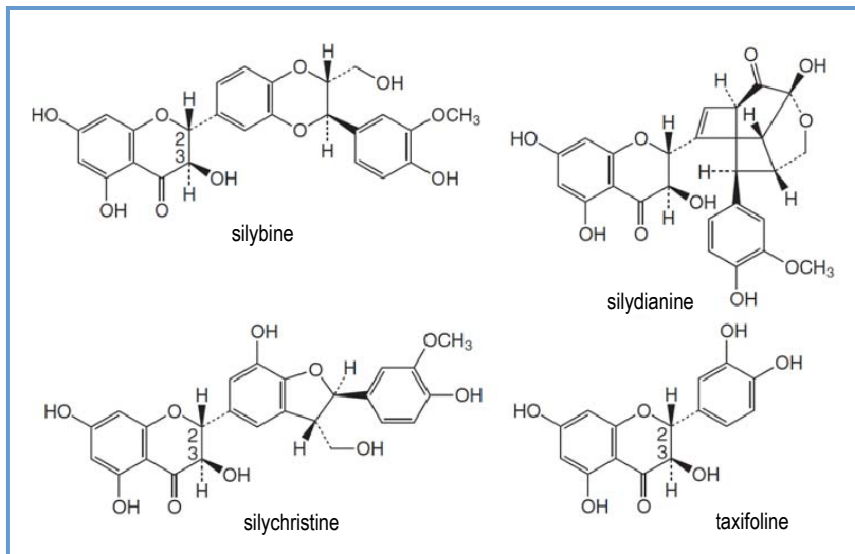


Figure 3 Structures des principaux constituants de la silymarine<sup>(2)</sup>

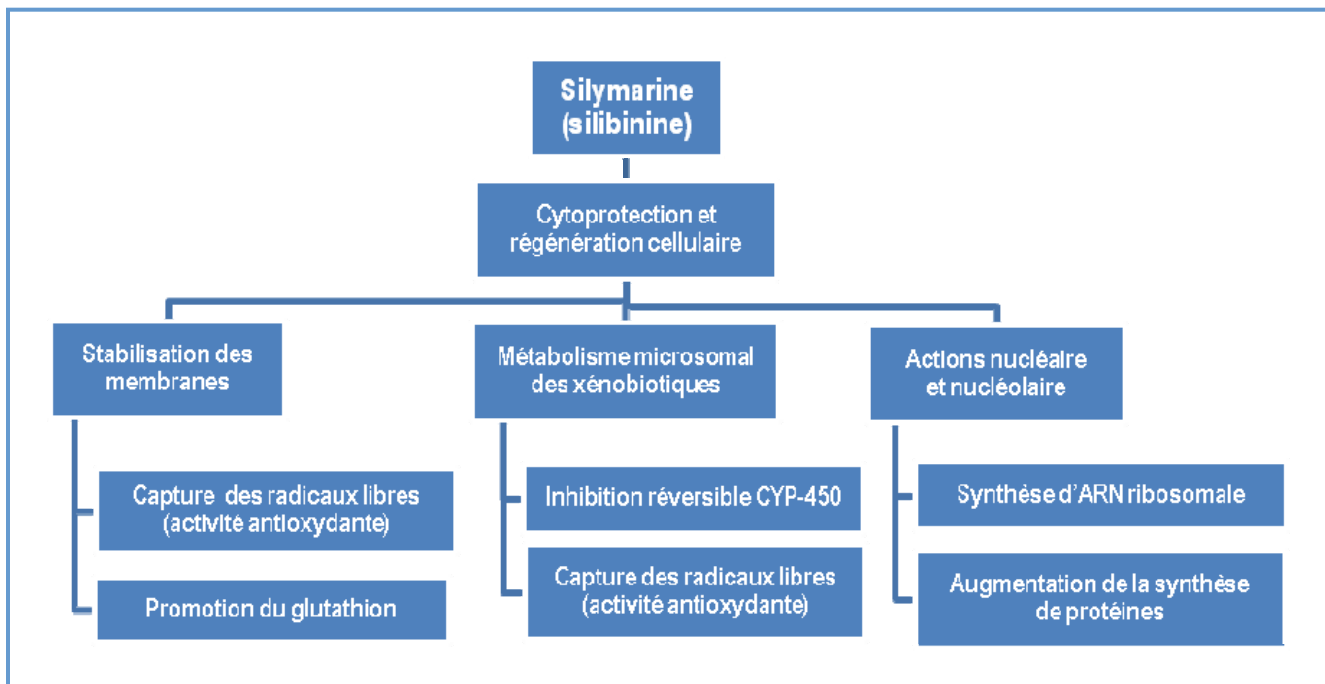


Figure 4 Mécanisme d'action de la silymarine proposé par Valenzuela et collab.<sup>(25)</sup>

PHARMACOCINÉTIQUE

L'extrait de silymarine normalisée (70-80 % silibinine) est peu soluble dans l'eau<sup>(20)</sup>. L'absorption suite à une prise orale de silymarine est faible, avec une biodisponibilité estimée à 23-47 %<sup>(19)</sup>. L'utilisation d'un complexe silibinine-phosphatidylcholine, d'une dispersion solide, de l'encapsulation dans des liposomes ou d'un système automicroémulsionnable (SMEDDS<sup>®</sup>) semble augmenter considérablement (~ 2-3 fois) l'absorption orale de silymarine<sup>(19,26,27)</sup>. Le pic plasmatique est atteint 2 à 6 heures après une prise orale<sup>(19,20)</sup>. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 6 heures<sup>(19)</sup>. La silymarine serait soumise à une circulation entéro-hépatique extensive, atteignant des niveaux biliaires plusieurs fois supérieurs à ceux retrouvés dans le sérum<sup>(19)</sup>. La silibinine et les autres constituants de la silymarine sont rapidement glucuronocconjugués et sulfatés au niveau hépatique<sup>(20)</sup>. Quelque 40 à 80 % d'une dose orale est récupérable à partir de la bile sous forme de conjugués, seulement 2 à 5 % étant excrétés dans l'urine<sup>(19,20)</sup>.

TOXICITÉ

Les données actuelles démontrent une très faible toxicité aiguë, subaiguë et chronique à la suite de l'administration de silymarine par voie orale ou intraveineuse<sup>(20)</sup>. Les valeurs de DL<sub>50</sub> après une injection intrapéritonéale chez le rat et la souris seraient d'environ 1 000 mg/kg<sup>(28)</sup>. La valeur de DL<sub>50</sub> après une prise orale chez le rat serait de 10 000 mg/kg, et la dose maximale orale tolérée chez le chien serait de 300 mg/kg<sup>(20)</sup>. Chez l'humain, une revue des études cliniques n'a démontré aucun décès ou effet indésirable grave à la suite de l'administration de silymarine<sup>(15)</sup>. Les effets indésirables rapportés étaient généralement non significatifs comparativement au placebo : céphalées, nausées, diarrhée, dyspepsie<sup>(15,29)</sup>.

Tableau 1 Propriétés antihépatotoxiques de la silymarine<sup>(20)</sup>

Activité contre la peroxydation lipidique, résultant de la capture des radicaux libres et de la capacité d'augmenter le contenu cellulaire de glutathion sous sa forme réduite.
Capacité à réguler la perméabilité membranaire et d'accroître la stabilité des membranes, en présence de dommages induits par des xénobiotiques.
Capacité à réguler l'expression nucléaire, par le biais d'un effet similaire aux stéroïdes.
Inhibition de la transformation des hépatocytes stellaires en myofibroblastes, processus responsable du dépôt de fibres de collagène menant à la cirrhose.

ÉTUDES CLINIQUES

À notre connaissance, aucune étude clinique contrôlée n'a été publiée sur l'utilisation de la silymarine lors d'intoxication aux amatoxines. Les publications scientifiques sur le sujet sont principalement des études descriptives<sup>(30-38)</sup>, des études rétrospectives<sup>(39-42)</sup>, ainsi qu'une méta-analyse<sup>(15)</sup>.

En février 2008, Saller et collab. ont publié une revue systématique avec méta-analyse de l'évidence clinique de la silymarine pour plusieurs indications<sup>(15)</sup>. Les auteurs, malgré le niveau d'évidence limité, supportent l'utilisation de silymarine lors d'intoxication à l'amanite phalloïde. Ils mentionnent également que la silymarine pourrait éventuellement être utilisée lors d'autres intoxications par des toxines induisant une peroxydation lipidique.

En octobre 2008, Ganzert et collab. ont publié une étude rétrospective (n = 367) comparant l'utilisation de silibinine seule (groupe A : n = 118) ou en association avec la pénicilline (groupe B : n = 249) lors d'intoxications aux amatoxines<sup>(41)</sup>. Dans le groupe B, 8,8 % ont dû subir une transplantation hépatique ou sont décédés, comparativement à 5,1 % dans le groupe A. Le risque de transplantation ou de décès a ainsi été réduit de près de 40 % dans le groupe A (OR ajusté : 0,58;

IC 95 % : 0,21-1,57; p = 0,28). Une période de latence plus longue ( $\leq 12$  h vs  $> 12$  h) a été associée à une réduction significative de ce risque (OR ajusté : 6,10; IC 95 % : 1,77-21,3; p = 0,004). Un démarrage plus tardif de la thérapie à la silibinine ( $> 24$  h vs  $\leq 24$  h) était associé à une tendance vers une augmentation de la fréquence de transplantation ou de décès (OR ajusté : 3,0; IC 95 % : 0,96-9,20; p = 0,059). Les auteurs concluent qu'un faible taux de transplantation et de décès a été observé dans le groupe traité avec la silibinine seule comparativement au groupe traité avec la silibinine en combinaison avec la pénicilline. Toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative. Le ratio des risques élevés liés à l'effet en fonction du temps de la silibinine suggère son efficacité dans le traitement des intoxications aux amatoxines. La période de latence a été évaluée comme facteur pronostic indépendant.

En février 2010, Poucheret et collab. ont publié une stratégie clinique d'évaluation pharmacothérapeutique utilisant une analyse statistique multidimensionnelle et multivariée<sup>(40)</sup>. Cette étude rétrospective (n = 2 110) avait pour but d'optimiser la prise de décision thérapeutique lors d'intoxication aux amatoxines, étant donné le manque de consensus dans l'utilisation d'antidotes pour cette indication.

Cette étude provient des données recueillies en Amérique du Nord et en Europe, soit 2 108 cas de l'étude d'Enjalbert et collab. (2002)<sup>(39)</sup> et de 2 rapports de cas complémentaires de la base de données originale. Sur 2 110 cas, 1 866 patients ont survécu et 244 sont décédés, définissant un taux de mortalité estimé à 11,58 %. Sur 2 110 cas, 1 632 ont reçu une pharmacothérapie et 1 458 de ces patients ont survécu tandis que 174 sont décédés, définissant un taux de mortalité à 10,66 % lorsqu'une pharmacothérapie était administrée. L'étude présente six groupes de pharmacothérapie :

Groupe A :

vitamine E (n = 25)

Groupe B :

antibiotiques (n = 63)

acide thioctique (n = 450)

Groupe C :

insuline/glucagon (n = 128)

insuline/hormone de croissance (n = 69)

corticostéroïdes (n = 459)

Groupe D :

benzylpénicilline (n = 1 411)

vitamine C (n = 60)

cimétidine (n = 21)

agents antiseptiques (n non spécifié)

Groupe E :

N-acétylcystéine (n = 192)

Groupe F :

silibinine (n = 624)

silibinine/ceftazidime (n = 12).

De ces groupes, seuls les groupes E et F ont démontré une diminution statistiquement significative du taux de mortalité, soit 6,8 et 2,8 % respectivement. La silibinine était le traitement le plus fréquemment administré dans ces deux groupes. La silibinine, administrée seule ou en combinaison avec la ceftazidime, était associée à une diminution du taux de mortalité à 5,6 %. Malgré le fait que l'association ceftazidime+silibinine ait démontré un taux de mortalité nul (0 %), il faut considérer le faible nombre de cas (12), et le fait que la silibinine seule

possède une excellente efficacité. Plus de recherches sont nécessaires avant de recommander cette association d'emblée. Le groupe le moins favorable était le groupe C, qui semble diminuer le taux de survie. Selon cette étude, la silibinine serait un principe actif d'intérêt majeur comme pharmacothérapie des intoxications aux amatoxines.

Depuis février 2010, une étude clinique interventionnelle, ouverte et multicentrique est en phase de recrutement aux États-Unis<sup>(18)</sup>. Cette étude, commanditée par Madaus Inc, est autorisée par la Food and Drug Administration (FDA). Un sel de dihémissuccinate de silibinine (Legalon® SIL) sera administré aux patients présentant une intoxication aux amatoxines diagnostiquée par l'histoire, les symptômes gastro-intestinaux, l'élévation des transaminases et/ou un test diagnostique (si disponible). Les patients peuvent démontrer ou non des anomalies de la bilirubine et/ou de la créatinine. Le traitement consiste en une dose de charge de 5 mg/kg IV, suivie par une perfusion IV continue de 20 mg/kg/j. Le médecin traitant administrera le traitement de soutien de son choix, conformément aux meilleures pratiques cliniques. Legalon® SIL sera cessé quand la coagulopathie ne sera plus présente, et lorsque les tests hépatiques seront revenus de manière significative vers la plage normale. Les patients seront suivis 7 à 14 jours après la fin de la thérapie par Legalon® SIL avec le suivi des tests de laboratoire. Les critères d'inclusion à l'étude sont : histoire de consommation de champignons récoltés; symptômes gastro-intestinaux évocateurs d'intoxication aux amatoxines (crampes abdominales, nausées, vomissements et/ou diarrhée aqueuse) dans les 48 heures suivant l'ingestion de champignons; tests hépatiques évoquant une intoxication aux amatoxines (AST ou ALT au-dessus de la limite supérieure de la normale) dans les 48 h après l'ingestion de champignons; sexe

masculin ou féminin; âge > 2 ans. Les mesures primaires jusqu'à 1 mois post-ingestion sont la prévention de la morbidité sévère (transplantation hépatique) et du décès. Les mesures secondaires jusqu'à 1 mois post-ingestion sont : amélioration dans la présentation des anomalies, jugée par le temps pour revenir à la normalité pour les tests de fonctions hépatique et rénale (AST, ALT, bilirubine, TP/RIN, créatinine); réactions cutanées; sodium; hémoglobine. La date prévue pour l'achèvement de l'étude est décembre 2012, avec des résultats préliminaires pour novembre 2011.

### DISPONIBILITÉ

En Europe, un sel de dihémissuccinate de silibinine (Legalon® SIL, formulation pour injection intraveineuse) est disponible et fourni par la compagnie allemande Madaus AG depuis plusieurs années<sup>(43)</sup>.

Aux États-Unis, la silymarine est disponible comme produit naturel, mais depuis quelques années une préparation magistrale de silymarine injectable (50 mg/ml, fiole de 30 ml) est disponible auprès de la pharmacie préparatrice Apothécure Inc<sup>(44)</sup>. Cette solution injectable est démontrée apyrogène et stérile pour une durée de 3 mois suivant sa préparation. En 2009, la FDA a toutefois autorisé une étude aux États-Unis avec le produit allemand Legalon® SIL. Comme mentionné précédemment, cette étude est actuellement en phase de recrutement<sup>(18)</sup>.

Au Canada, la silymarine est disponible uniquement comme produit naturel (Siliphos® : silybine 180 mg Caps; NPN : 80005997)<sup>(45)</sup>. Selon la loi, l'importation d'une préparation magistrale n'est pas autorisée. Cependant, au Québec, une entente a été réalisée avec la pharmacie préparatrice Gentès & Bolduc<sup>(46)</sup> pour la production d'une magistrale de silymarine pour injection intraveineuse, presque similaire à celle retrouvée aux États-Unis.

**STOCKAGE**

Aucune recommandation officielle n'est disponible actuellement pour le stockage de silymarine comme antidote<sup>(47)</sup>. Cependant, la silymarine étant autorisée comme antidote dans environ 14 pays européens, certaines données sur leur stockage sont disponibles<sup>(12,13)</sup>.

**CONCLUSION**

L'intérêt de la silymarine pour les affections hépatiques est en forte progression. L'arrivée au Québec d'une préparation magistrale de silymarine pour injection intraveineuse augmentera ainsi l'arsenal thérapeutique disponible aux cliniciens. Le but de la thérapie sera de limiter l'impact d'une éventuelle hépatotoxicité secondaire à une intoxication aux amatoxines, pouvant aller de l'insuffisance hépatique aigüe à la transplantation hépatique et même jusqu'au décès. En raison de l'absence de traitements démontrés efficaces dans une intoxication potentiellement létale comme l'intoxication par l'amatoxine, le traitement avec la silymarine pourra être considéré même si son efficacité n'est pas démontrée hors de tout doute.

**RÉFÉRENCES**

1. Wellington K, Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *BioDrugs* 2001;15(7):465-89.
2. WHO monographs on selected medicinal plants. Organisation mondiale de la Santé 2002;2:300-316. [En ligne] <http://whqlibdoc.who.int/publications/2002/9241545372.pdf> (consulté le 2010-05-05).
3. Chardon-Marie. Encyclopédie Wikipédia 2009-07-28; [En ligne] <http://fr.wikipedia.org/wiki/Chardon-Marie> (consulté le 2010-03-10).
4. Guerida K. Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie* 2005 Aug;3(4):162-9.
5. National Poisons Centre, New Zealand. Amanita phalloides. *Toxinz Poisons Information* 2010-05-11; [En ligne] <http://www.toxinz.com/> (consulté le 2010-05-11).
6. Larson AM. Diagnosis and management of acute liver failure. *Curr Opin Gastroenterol* 2010 May;26(3):214-21.
7. Olson KR, Anderson IB, California Poison CS. *Poisoning & drug overdose*. 5th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical; 2007. p. 272-5.
8. Goldfrank LR, Flomenbaum N. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1564-76.
9. Daubert GP, Smolinske S, Shaw M. Mushrooms: Amatoxins. *ToxED The Clinician's Toxicology Resource* 2009-04-20; [En ligne] <http://www.toxed.com> (consulté le 2010-05-05).
10. Dart RC, Caravati EM, Ellenhorn MJ. *Medical toxicology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004. p. 1719-35.
11. Silibinine. Centre Antipoisons Belgique 2010; [En ligne] [http://www.poissoncentre.be/article.php?id\\_article=33](http://www.poissoncentre.be/article.php?id_article=33) (consulté le 2010-05-05).
12. Guide des antidotes d'urgence (Édition 2009). Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques 2009-03; [En ligne] <http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Guide%20antidotes%202009.pdf> (consulté le 2010-05-05).
13. Groupe de travail "Antidotes" du CSIT & SSPAH. Liste des antidotes 2010. Centre Suisse d'Information Toxicologique 2010-02-15; [En ligne] [http://www.toxi.ch/upload/pdf/Antidotliste\\_2010\\_F.pdf](http://www.toxi.ch/upload/pdf/Antidotliste_2010_F.pdf) (consulté le 2010-05-05).
14. Editorial staff. *Mushrooms - cyclopeptides*. Klasco RK (Ed); POISINDEX® System.Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado. [144]. 2010.
15. Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed* 2008 Feb;15(1):9-20.
16. Digestive diseases interagency coordinating committee - Liver disease subcommittee (NIDDK, NCCAM, NIAAA). Silymarin as therapy of liver disease. 2004-03-22; [En ligne] [http://www2.nidk.nih.gov/NR/rdonlyres/0AECDEC8-10B4-47A1-A7BA-0939D1050E53/0/DDICC\\_March\\_22\\_2004\\_workshop\\_summary.pdf](http://www2.nidk.nih.gov/NR/rdonlyres/0AECDEC8-10B4-47A1-A7BA-0939D1050E53/0/DDICC_March_22_2004_workshop_summary.pdf) (consulté le 2010-05-05).
17. Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005 May;41(5):1179-97.
18. Mitchell T. Prevention and Treatment of Amatoxin Induced Hepatic Failure With Intravenous Silibinin ( Legalon® SIL): An Open Multicenter Clinical Trial. *ClinicalTrials.gov* 2010-02-24; [En ligne] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00915681> (consulté le 2010-05-04).
19. Pepping J. Milk thistle: Silybum marianum. *Am J Health Syst Pharm* 1999 Jun 15;56(12):1195-7.
20. Fraschini F, Demartini G, Esposti D. Pharmacology of silymarin. *Clin Drug Invest* 2002;22(1):51-65.
21. Sonnenbichler J, Goldberg M, Hane L, Madubunyi I, Vogl S, Zetl I. Stimulatory effect of silibinin on the DNA synthesis in partially hepatectomized rat livers: non-response in hepatoma and other malign cell lines. *Biochem Pharmacol* 1986 Feb 1;35(3):538-41.
22. Cheung CW, Gibbons N, Johnson DW, Nicol DL. Silibinin-A promising new treatment for cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2010 Mar;10(3):186-95.

23. Colombo V, Lupi M, Falchetta F, Forestieri D, D'Incalci M, Ubezio P. Chemotherapeutic activity of silymarin combined with doxorubicin or paclitaxel in sensitive and multidrug-resistant colon cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010 Apr 30.
24. Li L, Zeng J, Gao Y, He D. Targeting silibinin in the antiproliferative pathway. *Expert Opin Investig Drugs* 2010 Feb;19(2):243-55.
25. Valenzuela A, Garrido A. Biochemical bases of the pharmacological action of the flavonoid silymarin and of its structural isomer silibinin. *Biol Res* 1994;27(2):105-12.
26. Li X, Yuan Q, Huang Y, Zhou Y, Liu Y. Development of silymarin self-microemulsifying drug delivery system with enhanced oral bioavailability. *AAPS PharmSciTech* 2010 Apr 20.
27. Anon. Silybin-phosphatidylcholine complex. Monograph. *Altern Med Rev* 2009 Dec;14(4):385-90.
28. Desplaces A, Choppin J, Vogel G. The effects of silymarin on experimental phalloidine poisoning. *Arzneimittelforschung* 1975;28:89-96.
29. Saller R, Meier R, Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs* 2001;61(14):2035-63.
30. Catalina MV, Nunez O, Ponferrada A, Menchen L, Matilla A, Clemente G, Banares R. [Liver failure due to mushroom poisoning: clinical course and new treatment perspectives]. *Gastroenterol Hepatol* 2003 Aug;26(7):417-20.
31. Madhok M, Scalzo AJ, Blume CM, Neuschwander-Tetri BA, Weber JA, Thompson MW. *Amanita bisporigera* ingestion: mistaken identity, dose-related toxicity, and improvement despite severe hepatotoxicity. *Pediatr Emerg Care* 2006 Mar;22(3):177-80.
32. Mitchell ST, Olson KR. Intravenous silibinin for the management of amatoxin poisoning: first usage in an American cohort. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46(5):396.
33. Ennecker-Jans SA, van Daele PL, Blonk MI, Varin DS, van Laar JA. [Amatoxin poisoning due to soup from personally picked deathcap mushrooms (*Amanita phalloides*)]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007 Mar 31;151(13):764-8.
34. Hofer JF, Egermann G, Mach K, Sommer K. [Treatment of *Amanita phalloides* poisoning with silybin in combination with penicillin and cortisone]. *Wien Klin Wochenschr* 1983 Apr 1;95(7):240-3.
35. Rambousek V, Janda J, Sikut M. [Severe *Amanita phalloides* poisoning in a 7-year-old girl]. *Cesk Pediatr* 1993 Jun;48(6):332-3.
36. Schleufe P, Seidel C. [Amatoxin poisoning during pregnancy]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003 Nov;38(11):716-8.
37. Svendsen BS, Gjellestad A, Eivindson G, Berentsen G, Jacobsen D. [Serious mushroom poisoning by *Cortinarius* and *Amanita virosa*]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002 Mar 20;122(8):777-80.
38. Unverir P, Soner BC, Dedeoglu E, Karcioğlu O, Boztok K, Tuncok Y. Renal and hepatic injury with elevated cardiac enzymes in *Amanita phalloides* poisoning: a case report. *Hum Exp Toxicol* 2007 Sep;26(9):757-61.
39. Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-Soule J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40(6):715-57.
40. Poucheret P, Fons F, Dore JC, Michelot D, Rapior S. Amatoxin poisoning treatment decision-making: Pharmacotherapeutic clinical strategy assessment using multidimensional multivariate statistical analysis. *Toxicol* 2010 Feb 10.
41. Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T, Eyer F, Gourdin C, Zilker T. [Amatoxin poisoning-Comparison of silibinin with a combination of silibinin and penicillin]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008 Oct;133(44):2261-7.
42. Giannini L, Vannacci A, Missanelli A, Mastroianni R, Mannaioni PF, Moroni F, Masini E. Amatoxin poisoning: a 15-year retrospective analysis and follow-up evaluation of 105 patients. *Clin Toxicol (Phila)* 2007 Jun;45(5):539-42.
43. Madaus AG 2010; [En ligne] <http://www.madaus.de/index.php?id=30> (consulté le 2010-03-16).
44. ApothéCure Inc. Injectables hard to find. 2010-03-16; [En ligne] [http://www.apothecure.com/hard\\_to\\_find\\_injectables.php](http://www.apothecure.com/hard_to_find_injectables.php) (consulté le 2010-03-16).
45. Santé Canada. Base de données des produits de santé naturels homologués. 2010; [En ligne] <http://webprod.hc-sc.gc.ca/inhpd-bdpsnh/start-debuter.do?language-langage=french> (consulté le 2010-03-16).
46. Gentès & Bolduc pharmaciens 2010; [En ligne] <http://www.gbpharma.ca/fr/> (consulté le 2010-03-16).
47. Dart RC, Borron SW, Caravati EM, Cobaugh DJ, Curry SC, Falk JL, et collab. Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care. *Ann Emerg Med* 2009 Sep;54(3):386-94.

## LES INTOXICATIONS PAR LES CHAMPIGNONS SAUVAGES

Sylvie Lanteigne<sup>1</sup>

### INTRODUCTION

Comme le printemps est agréable, le bourgeonnement des arbres et des fleurs, les odeurs qui émanent de partout, sans oublier l'arrivée des champignons. De plus en plus de gens s'adonnent à la cueillette des champignons sauvages et la belle saison nous en apporte de nombreuses variétés. Que dire du goût des morilles, des chanterelles, de certains agarics, quel délice! Mais la prudence s'impose car certaines espèces de champignons sauvages sont toxiques, voire mortelles.

Au Québec, des mycologues spécialistes tentent, par la tenue de conférences et la publication de livres et d'articles, de vulgariser cette science pour la rendre plus accessible aux amateurs intéressés. Ainsi, le Cercle de mycologie de Montréal en est à sa 60<sup>e</sup> année d'existence. Selon Mycoquébec.org ([www.mycoquebec.org](http://www.mycoquebec.org)), 2 677 espèces de champignons sont répertoriées au Québec.

Avec la mondialisation et les changements climatiques, de nouvelles espèces de champignons font leur apparition et amènent avec elles des dangers potentiels.

On peut découvrir à proximité de chez soi, et ce, dans les mêmes habitats, aussi bien des champignons comestibles que des champignons toxiques.

Les mycologues et les directions de santé publique ne cessent d'inciter les gens à la prudence. L'audace et la témérité n'ont pas leur place en mycologie. En effet, il n'est généralement pas aisé d'identifier un champignon; la confusion est facile en présence d'un champignon rare. L'observation de la taille des spores ou d'autres éléments microscopiques est la seule façon de distinguer avec certitude une espèce d'une autre. Cette difficulté est à l'origine d'erreurs d'identification qui peuvent entraîner des intoxications.

### STATISTIQUES

Chaque année, le Centre antipoison du Québec (CAPQ) reçoit entre 400 et 500 appels à la suite d'ingestion de champignons et ce, du printemps jusqu'au gel du sol. Selon les statistiques de 2007, le principal type d'appel (64 % des cas rapportés) concerne un parent ou gardien dont l'enfant d'âge préscolaire vient de porter à sa bouche un champignon. Le second type d'appel (36 % des cas) concerne un ou plusieurs adultes présentant des symptômes après un repas contenant des champignons sauvages.

Depuis les débuts du CAPQ en 1986, aucun cas de toxicité importante chez un enfant n'a été rapporté. De plus, aucune intoxication grave n'a été associée à un geste volontaire. Dans tous les cas où le CAPQ a été consulté pour des

signes d'atteinte importante, il s'agissait d'adultes intoxiqués à la suite d'erreurs d'identification du champignon. Les gens s'étaient fiés aux images retrouvées dans des livres ou sur Internet afin d'identifier les champignons qu'ils avaient cueillis. Une extrême prudence est de rigueur car, pour plusieurs espèces, l'identification à partir d'une photographie est impossible.

### CHAMPIGNONS SAUVAGES TOXIQUES

Plusieurs toxidromes sont associés à différentes espèces de champignons. Dans la mesure où une seule espèce de champignon a été consommée, il est possible d'en déterminer le degré de dangerosité en fonction du délai d'apparition des symptômes.

- Délai d'apparition des symptômes inférieur à 4 heures

Lorsque le temps de latence entre l'ingestion et l'apparition des symptômes est inférieur 4 heures, le pronostic de l'intoxication est généralement bon. Les syndromes qui ont une courte période d'incubation sont les suivants : gastro-intestinal, coprinien, narcotinién, muscarinique, panthérinien et paxilien.

- Délai d'apparition des symptômes supérieur à 6 heures

Lorsque le délai d'apparition des symptômes est de plus de 6 heures, il faut craindre une intoxication plus importante, voire mortelle. Les syndromes qui ont une longue période d'incubation sont : phalloïdien, gyromitrien et orellanien.

---

<sup>1</sup> Infirmière clinicienne, CSPI  
Centre antipoison du Québec

Révision scientifique :

René Blais, M.D., FRCP(C), ABMT  
Directeur médical  
Centre antipoison du Québec

Lyse Lefebvre  
B. Pharm., pharmacienne  
Institut national de santé publique du Québec

Le présent article traite principalement du syndrome phalloïdien. Au Québec, ce syndrome est associé à certains champignons des espèces amanites, lépiotes et galérines. Il est important de le reconnaître, car, à l'échelle mondiale, le nombre de décès à la suite d'ingestion d'amanites est en augmentation. Au Québec, deux décès (en 2005 et 2009) ont été rapportés après ingestion de champignons de cette espèce. L'amanite n'est toxique que par ingestion mais d'autres espèces telles que gyromitre et helvelle peuvent être toxiques par l'inhalation des vapeurs de cuisson. Le contact cutané n'entraîne pas d'intoxication.

La conduite suggérée par le Centre antipoison dépendra de chaque situation.

- S'il s'agit d'une ingestion accidentelle récente chez un enfant asymptotique, il faut, à l'aide de la description, tenter d'éliminer les caractéristiques des champignons pouvant contenir des amatoxines ou de la gyromitrine<sup>(1)</sup> (voir figure 1).
- Si l'appel concerne un patient symptomatique à la suite de l'ingestion de champignons sauvages, la conduite à tenir repose sur la symptomatologie, ainsi que sur le délai d'apparition des symptômes.

## SYNDROME PHALLOÏDIEN

Le syndrome phalloïdien, responsable de 90-95 % des ingestions fatales de champignons dans le monde, est ainsi nommé car l'amanite phalloïde (*Amanita phalloides*) en est la cause la plus fréquente (voir photo 1).

Répertoriée dans plusieurs pays d'Europe ainsi qu'aux États-Unis, elle est trouvée en association avec certains feuillus (châtaigniers et chênes) et conifères (pins). À ce jour, elle n'a pas été retrouvée au Québec. Son principal constituant toxique est une amatoxine, l' $\alpha$ -amanitine.

Au Québec, il est possible de retrouver des amatoxines dans certains champignons tels que certaines amanites, lépiotes et galérines.

Photo 1 Amanite phalloïde ⇒

Source : Wikipedia

**CHAMPIGNON 911**

UNE DÉCONTAMINATION AVEC UNE DOSE DE CHARBON ACTIVÉ DOIT ÊTRE CONSIDÉRÉE DANS LES CAS D'INGESTION ACCIDENTELLE DE CHAMPIGNON DE PELOUSE CHEZ LES ENFANTS, SI UN OU DES CRITÈRES SUIVANTS SONT PRÉSENTS :

- **CHAMPIGNON AVEC LAMELLES :**
  - Écailles foncées sur fond pâle ou flocons (grauu)
  - Un anneau (note : peut être fugace et même tombé)
  - Une volve ou une coupe
  - Un groupe de champignons bruns orangés possédant un anneau et poussant en groupe sur une souche à l'automne
- **CHAMPIGNONS SANS LAMELLES :**
  - Champignon ressemblant à un cerveau poussant au printemps

**Ne pas oublier qu'une caméra digitale peut-être utile!!!**

Figure 1 Champignon 911<sup>(1)</sup> ↑



- Amanites potentiellement mortelles

**Amanite bisporigère (*Amanita bisporigera*) :**  
de petite taille, croît isolée ou dispersée, associée aux feuillus (chênes, hêtres, caryers), été-automne.

**Amanite vireuse (*Amanita virosa*) :**  
fréquente, de plus grande taille que l'amanite bisporigère, croît isolée ou dispersée, associée aux conifères et aux feuillus (bouleaux), mi-été, automne.

**Amanite à grand voile (*Amanita magnivelaris*) :**  
de plus grande taille que les deux autres, associée aux chênes et aux hêtres, été, automne.



Photo 2 Amanite vireuse

Source : CAPQ, 2008

Amanites vireuses aussi appelées « Anges de la mort ». Les trois spécimens de la photo 2, quoique de formes différentes, sont entièrement blancs (chapeau, chair, lamelles, sporée, anneau, pied, volve). L'anneau de l'amanite de droite est absent. Ceux des spécimens de gauche ne sont pas encore visibles.

- Lépiotes

Même si les lépiotes ne contiennent pas toutes des amatoxines et n'ont pas toutes le même degré de toxicité, il est recommandé de rejeter toute lépiote dont le chapeau a un diamètre inférieur à 10 cm.

On a retrouvé l' $\alpha$ -amanitine dans la lépiote de Josserand (*Lepiota josserandii*). Ce champignon d'apparition nouvelle au Québec a une odeur caractéristique de mandarine. Dès le début de l'été, on retrouve des lépiotes en bordure des bois ou dans les prés et les champs cultivés. Elles peuvent facilement être confondues avec les agarics.

- Galérines

La galérine automnale (*Galerina autumnalis*) est un petit champignon roux, à chapeau conique à plat et à pied muni d'un anneau que l'on retrouve principalement l'automne en touffes sur du bois pourri ainsi que sur des copeaux de feuillus.

### Description de la toxine

Les amatoxines ( $\alpha$ -amanitine,  $\beta$ -amanitine et  $\gamma$ -amanitine) sont des octapeptides cycliques. Parmi ces toxines, la plus toxique est l' $\alpha$ -amanitine. Cette dernière est thermostable, hydrosoluble, et résistante à toute dégradation enzymatique. Son absorption est complétée en 90-120 min<sup>(2)</sup>. Elle n'a pas de liaison aux protéines et sa distribution dans les tissus ciblés est immédiate. Elle est excrétée intacte dans la bile. On a noté une certaine recirculation entéro-hépatique. Elle est éliminée principalement dans l'urine, les selles et les vomissements. On la retrouve dans le lait maternel mais elle ne traverse pas la barrière placentaire. Elle peut être détectée dans le sang jusqu'à 36-48 h après l'ingestion<sup>(2)</sup>.

À ce jour, aucune méthode n'a été développée au Québec pour doser la toxine dans le sang ou l'identifier dans l'urine.

On retrouve approximativement 0,2 à 0,4 mg d'amatoxine par gramme de champignon. La dose létale est estimée à moins de 0,1 mg/kg de poids corporel<sup>(2)</sup>. Chez un adulte, le décès est possible après ingestion de 30 à 50 g d'amanite phalloïde (non retrouvée au Québec), 100 g de lépiotes, 100 à 150 g de galérines<sup>(3)</sup>. Au Québec, un individu est décédé après l'ingestion d'un seul chapeau d'amanite vireuse.

**Mécanisme d'action**

Les amatoxines inhibent la synthèse des protéines par blocage complet de l'ARN polymérase II. Les cellules de la muqueuse intestinale sont initialement atteintes, puis il y a nécrose des hépatocytes et des cellules des tubules rénaux proximaux.

**Signes et symptômes**

Après une période asymptomatique d'une durée moyenne de 6 à 12 h, le syndrome non traité se caractérise par les trois phases décrites au tableau 1.<sup>(2)</sup>

**MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES**

Malheureusement, à ce jour, aucun antidote spécifique n'a été découvert. De plus, il n'existe aucun arsenal thérapeutique permettant de traiter de façon efficace et constante l'intoxication induite par les amatoxines. Le défi est de cerner précocement les facteurs pronostiques de l'insuffisance hépatique<sup>(4)</sup>. Il est important d'évaluer rapidement et fréquemment la fonction hépatique et les paramètres de la coagulation. À l'apparition de l'hépatite fulminante, on doit envisager la greffe hépatique.

Le traitement est avant tout symptomatique. Il est important de compenser les pertes hydroélectrolytiques et de maintenir une hydratation adéquate. Il est essentiel de respecter la diarrhée qui est une importante voie d'élimination des toxines<sup>(4)</sup>.

L'administration répétée de charbon de bois activé est suggérée au début, lorsque l'amatoxine est circulante afin d'interrompre le cycle entérohépatique. Les techniques d'épuration extrarénale sont probablement sans intérêt. Certaines modalités thérapeutiques telles que la vitamine C, la vitamine E, l'acide thiocétique, la cimétidine, l'insuline/glucagon, et l'insuline/hormones de croissance se sont avérées non concluantes.

La majorité des antibiotiques ne sont plus considérés. Par contre, en raison de leur effet hépatoprotecteur par inhibition de la capture de l'amanitine par la cellule hépatique, la benzylpénicilline (à très fortes doses) et la ceftazidime (céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération) font toujours partie des traitements considérés par plusieurs mais remis en question par la majorité des experts.

Parmi les médicaments qui présentent un intérêt thérapeutique important dans le traitement d'une intoxication par les amatoxines, nous retrouvons la N-acétylcystéine et la silymarine.

- **N-acétylcystéine**

Cet antioxydant aide à la vidange de radicaux libres. Elle améliore aussi la réserve en glutathion. Elle altère enfin un des liens intramoléculaires de l'amatoxine (lien essentiel à la toxicité)<sup>(2)</sup>.

- **Silymarine**

Extraite de la plante chardon-Marie (*Silybum marianum*), elle fait l'objet, particulièrement en Europe, de recherches qui lui attribuent un potentiel thérapeutique intéressant. Elle possède des effets antioxydants, anti-inflammatoires et antifibrotiques. La silymarine joue un rôle dans la cinétique de l'amanitine en diminuant sa capture par les cellules hépatiques, sa recirculation entérohépatique et sa demi-vie<sup>(2)</sup>. (voir l'article consacré à la silymarine du présent bulletin.)

**Tableau 1 Phases du syndrome non traité après une période asymptomatique d'une durée moyenne de 6 à 12 heures**

Phase	Description
1. Phase gastro-intestinale	Elle est caractérisée par des vomissements importants, des douleurs abdominales, des diarrhées de type cholériforme (qui peuvent persister jusqu'au 10 <sup>e</sup> jour), menant à une déshydratation sévère et à un déséquilibre électrolytique avec choc hypovolémique. Simultanément, un hyperinsulinisme consécutif à une dysfonction des cellules bêta du pancréas survient et une hypoglycémie drastique s'ensuit.
2. Phase de rémission clinique	Entre la 36 <sup>e</sup> et la 48 <sup>e</sup> heure, les symptômes régressent malgré le début de l'atteinte hépatique.
3. Phase hépatorénale	Environ deux jours après l'ingestion, l'atteinte hépatique se traduit par une augmentation évidente des transaminases, de la LDH et de la bilirubine. Une hépatomégalie et un ictère discret sont présents. Puis, c'est la défaillance aigüe (nécrose centrolobulaire et dégénérescence vacuolaire) dont le point culminant se situe vers le 4 <sup>e</sup> ou le 5 <sup>e</sup> jour. Aux premières anomalies hépatiques, s'ajoutent une acidose métabolique, puis des problèmes de coagulation et même une CIVD. Une augmentation progressive de la créatinine sérique signe l'insuffisance rénale. L'encéphalopathie et le coma peuvent s'ensuivre, menant au décès dans les 6 à 16 jours suivant l'ingestion.

## CAS CLINIQUE

En juillet 2009, une sexagénaire en bonne santé mange des champignons qu'elle a elle-même cueillis sur un terrain voisin, à proximité de cèdres et de chênes. Aux marasmes des oréades qu'elle a préalablement bien identifiés, s'ajoute un champignon qui s'avérera ultérieurement être une amanite bisporigère. Elle ingère une dizaine de chapeaux du mélange (dont un ou deux chapeaux d'amanite) qu'elle a bien fait cuire au préalable (blanchis et rôtis).

Plus de 8 heures après l'ingestion, des nausées, vomissements et diarrhées importants l'amènent à appeler au CAPQ qui lui conseille de se rendre rapidement à l'urgence. Au centre hospitalier où on la réfère, on lui administre du charbon activé de façon répétée pendant près de 24 heures (en demi-doses car elle a de la difficulté à le tolérer). Elle est par la suite transférée à l'unité des soins intensifs. Le lendemain de l'ingestion, on débute un traitement de N-acétylcystéine (protocole intraveineux de 21 heures).

La fonction hépatique, qui était normale initialement, se détériore rapidement et la dame est transférée dans un centre

d'hépatologie en vue d'une greffe hépatique qui aura lieu cinq jours après l'ingestion. Par la suite, elle présente une coagulopathie, puis une insuffisance rénale. Malgré l'administration de charbon activé et de N-acétylcystéine, ainsi que la greffe et l'hémodialyse, elle succombera à cette intoxication 19 jours après l'ingestion des champignons toxiques.

## CONCLUSION

On peut retrouver au Québec des champignons à potentiel létal certain. Étant donné que le diagnostic d'intoxication de type phalloïdien est souvent retardé, il serait souhaitable de disposer d'un antidote qui soit vraiment efficace quant à sa capacité de prévenir l'hépatotoxicité ou d'aider le foie à se régénérer. Peut-être la silibinine est-elle ce précieux allié?

## RÉFÉRENCES

1. Harvey B. Les champignons de pelouse : dangereux ou pas? *TransPhère* 2007;3(1):6-8. [en ligne] <http://www.csssvc.qc.ca/telechargement.php?id=280> (consulté le 2010/06/23).
2. Madhok M, Scalzo AJ, Blume CM, Neuschwander-Tetri BA, Weber JA, Thompson MW. *Amanita bisporigera* ingestion: mistaken identity, dose-related toxicity, and improvement despite severe hepatotoxicity. *Pediatr Emerg Care* 2006 Mar;22(3):177-80.
3. Delacour H, Fritsch N, Roche C, Gentile A, Tran-Van D, Gardet V. Intoxication phalloïdienne par consommation de *Lepiota brunneoincarnata*. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 2009 Feb;24(1):50-5.
4. Saviuc P, Flesch F. Intoxications aiguës par les champignons supérieurs et leur traitement. *La Presse médicale* 2003 Sep;32(30):1427-35.
5. Diaz JH. Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings. *Crit Care Med* 2005 Feb;33(2):427-36.
6. Diaz JH. Evolving global epidemiology, syndromic classification, general management, and prevention of unknown mushroom poisonings. *Crit Care Med* 2005 Feb;33(2):419-26.
7. Poucheret P, Fons F, Dore JC, Michelot D, Rapior S. Amatoxin poisoning treatment decision-making: Pharmacotherapeutic clinical strategy assessment using multidimensional multivariate statistical analysis. *Toxicol* 2010 Feb 10.

## LA BERCE DU CAUCASE

Pierre-Yves Tremblay<sup>1</sup>, Lyse Lefebvre<sup>2</sup>

### Introduction

La berce du Caucase est une plante envahissante à haut potentiel de morbidité. Elle a été introduite sur le continent américain pour des raisons horticoles et a été répertoriée pour la première fois au Québec en 1990. Depuis quelques années, les cas d'intoxication par cette plante au Québec ne font qu'augmenter. Diverses affections cutanées sont causées par cette plante, plus particulièrement les photodermatites<sup>(1)</sup>.

1. B. Sc., pharmacologie  
Institut national de santé publique du Québec

2. B. Pharm., pharmacienne  
Institut national de santé publique du Québec

### Révision scientifique :

René Blais MD, FRCP(C), ABMT  
Directeur médical, CAPQ

Pierre-André Dubé  
B. Pharm., M. Sc., pharmacien, INSPQ

### Description

La berce du Caucase, ou *Heracleum mantegazzianum* (photos 1-3), est généralement retrouvée le long des berges des cours d'eau, des fossés, des chemins de fer et des routes, mais également dans les prés et les terrains vagues. Il s'agit d'une plante herbacée de la famille des *Apiaceae* pouvant atteindre jusqu'à 5 m de hauteur. Ses feuilles sont profondément découpées, légèrement dentées et mesurent entre 50 et 150 cm de diamètre. Ses fleurs sont blanches, regroupées en ombelles et atteignent en moyenne entre 20 et 50 cm. Sa sève est liquide, incolore, inodore et elle est présente sur l'ensemble de la plante<sup>(2,3)</sup>.

### Toxicité

Selon Langley, le contact avec la plante intacte n'est pas dommageable<sup>(4)</sup>. C'est l'exposition à la sève claire et aqueuse provenant des fruits, des feuilles ou des

tiges cassées qui induit une réaction. En effet, la sève contient des furocoumarines (psoralènes) qui rendent la peau sensible à la lumière naturelle et à la lumière artificielle (photosensibilisation). Le contact de la peau humide avec la sève, suivi par l'exposition à la lumière, entraîne, sur les parties exposées dans les 48 h, l'apparition de rougeurs puis de phlyctènes qui peuvent, dans de rares cas, évoluer vers une brûlure de pleine épaisseur.

Les photodermatites causées par la berce du Caucase ont été fréquemment rapportées dans la littérature<sup>(1,4-8)</sup>. Les cas surviennent principalement au printemps et à l'été, probablement en raison de l'augmentation de la concentration des furocoumarines (psoralène, 8-méthoxy-psoralène, 5-méthoxy-psoralène, 4,5,8-triméthoxy-psoralène) dans la sève de la plante et de la puissance plus élevée des rayons ultraviolets à cette période de l'année.



Source : Forestry Images, disponible au : <http://www.forestryimages.orgsearchaction.cfmq=heracleum%20mantegazzianum>

Photos 1-3 Berce du Caucase (*Heracleum mantegazzianum*)

Les symptômes apparaissent à la suite d'activités extérieures telles que randonnées, jardinage ou même par contact avec un animal exposé à la sève de la plante. Les chiens sont souvent impliqués dans ce type de transmission parce que la sève adhère à leur pelage et se transfère ensuite à l'humain par contact direct.

Lorsqu'activées, les furocoumarines réagissent avec l'ADN cellulaire pour causer, dans un premier temps, la photodermatite proprement dite (photos 4 et 5), et par la suite une photosensibilité qui pourra durer plusieurs mois. Il peut également y avoir présence de fièvre dans les cas sévères.

L'intensité de la réaction phototoxique dépend de plusieurs facteurs<sup>(7)</sup> :

- Concentration en furocoumarines :
  - La concentration est maximale dans le fruit, intermédiaire dans les feuilles et plus faible dans les tiges.
  - La concentration dans les feuilles peut aussi varier en fonction de la saison et de l'endroit où croît la plante.
- Humidité :
  - Un haut niveau d'humidité peut favoriser l'absorption percutanée des psoralènes.
- Intensité et durée d'exposition :
  - L'intensité et la durée de l'exposition aux rayons ultraviolets de longueur d'onde de plus de 320 nm (principalement exposition au soleil) affectent la gravité de la réaction.

### Diagnostic différentiel

La photodermatite peut facilement être confondue avec d'autres affections dermatologiques telles que dermatite allergique, purpura, impétigo, herpès, infections fongiques et même maltraitance d'enfants<sup>(9)</sup>. En raison de sa progression rapide, la photodermatite à la berce du Caucase peut même être confondue avec une infection à staphylocoque résistant à la méthicilline (SARM) ou avec une fasciite nécrosante<sup>(4)</sup>.

### Traitement

Le traitement des photodermatites en est un de support et s'apparente au traitement des brûlures en général (tableau 1). Les objectifs du traitement sont d'optimiser les résultats cosmétiques et de minimiser la morbidité fonctionnelle des brûlures tout en assurant un soulagement efficace de la douleur.



Source : <http://www.province.luxembourg.be/servlet/Repository?IDR=4589>



Source : [http://www.uvcw.be/images/illu\\_articles/3291/3291\\_clip\\_image004.jpg](http://www.uvcw.be/images/illu_articles/3291/3291_clip_image004.jpg)

### Photo 4 et 5 Brûlures à la berce du Caucase

### Conclusion

Les photodermatites par exposition à la berce du Caucase sont fréquentes pendant l'été. Cette plante indésirable croît dans de nombreuses régions du Québec et plusieurs cas d'exposition ont été rapportés aux services Info-Santé et aux autorités de santé publique au cours des dernières années.

Il importe que les professionnels de la santé connaissent le potentiel phototoxique de cette plante. Le public devrait apprendre à identifier la berce du Caucase et connaître les mesures à prendre en cas de contact accidentel avec cette plante.

**Tableau 1** Traitement des photodermatites par exposition à la berce du Caucase<sup>(3,10-13)</sup>

Contact cutané	Décontamination	Enlever rapidement la sève du lieu de contact avec un papier absorbant, en évitant de l'étendre, Laver ensuite la région atteinte avec de l'eau et du savon pendant plusieurs minutes, Les vêtements contaminés doivent être enlevés et lavés pour éviter tout transfert de contaminants.
	Traitement des plaies	Évaluer l'étendue et la profondeur des brûlures, Laver délicatement la surface atteinte avec de l'eau stérile ou du salin, Débrider au besoin, L'application d'antibiotiques topiques comme le mupirocin, l'acide fusidique, la bacitracine ou la sulfadiazine d'argent peut diminuer l'incidence d'infections. En général, ils ne sont pas recommandés en cas de brûlures superficielles mais peuvent être utiles en cas d'atteintes extensives ou plus profondes.
	Traitement de la douleur	Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, comme l'ibuprofène, contrôlent la douleur lors de brûlures mineures et suppriment la réponse inflammatoire en cas de brûlures sévères. Le traitement des douleurs sévères peut nécessiter l'administration d'analgésiques opioïdes. Le soulagement de la douleur à long terme et chez les patients ambulatoires peut être obtenu par administration d'acétaminophène ou de codéine.
	Brûlures superficielles	Les brûlures superficielles (1 <sup>er</sup> degré) ne nécessitent généralement pas de traitement spécifique. Les bains frais ou des compresses humides avec de l'eau ou du salin pendant 20 minutes 4 à 6 fois par jour peuvent aider à soulager la douleur.
	Érythème	En cas d'érythème avec prurit, les antihistaminiques de première génération (diphénhydramine, hydroxyzine) peuvent parfois être utiles. L'ibuprofène débuté le plus tôt possible après l'exposition peut diminuer l'érythème et le degré de dommages à l'épiderme. L'administration de célécoxib 200 mg deux fois par jour supprime l'érythème chez 50 % des individus traités. Le gel de diclofénac appliqué 6 et 10 heures après l'exposition peut diminuer la douleur, l'érythème et l'œdème.
	Hydratation	Certains cas d'exposition à la sève de la berce du Caucase ont entraîné des brûlures du 2 <sup>e</sup> degré impliquant des surfaces corporelles importantes. Dans ces cas, il peut être nécessaire de compenser les pertes en liquides et en électrolytes par l'administration de solutés intraveineux.
	Prévention de l'exposition à la lumière	Pour prévenir l'activation des furocoumarines, l'endroit touché doit être recouvert et protégé de la lumière pour un minimum de 48 heures, et jusqu'à une semaine en cas de brûlures. L'utilisation d'une crème solaire (avec FPS ≥ 30) est recommandée pour les six prochains mois afin de diminuer l'effet des rayons ultra-violetes sur la peau.
	Contact oculaire	À domicile
En milieu hospitalier		Le lavage oculaire avec salin ou lactate Ringer d'une durée de 20 à 30 minutes est indiqué. Envisager une consultation en ophtalmologie.

### Références

1. Camm E, Buck HW, Mitchell JC. Phytophotodermatitis from *Heracleum mantegazzianum*. Contact Dermatitis 1976 Apr;2(2):68-72.
2. Page N, Wall R, Darbyshire S, Mulligan G. The biology of invasive alien plants in Canada. 4. *Heracleum Mantegazzianum* Sommier & Levier. Can J Plant Sci 2006; (86):569-89.
3. Pereg D. La berce du Caucase : Un envahisseur toxique. Québec: Direction régionale de santé publique, Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale; 2010 Sep.
4. Langley DM, Criddle LM. A 43-year-old woman with painful, vesicular lesions from giant hogweed photodermatitis. J Emerg Nurs 2006 Jun;32(3):246-8.
5. Drever JC, Hunter JA. Giant hogweed dermatitis. Scott Med J 1970 Sep;15 (9):315-9.
6. Jones JG, Russell DG. Giant hogweed dermatitis. Practitioner 1968 May;200 (199):704-6.
7. Lagey K, Duinslaeger L, Vanderkelen A. Burns induced by plants. Burns 1995 Nov;21(7):542-3.
8. Smellie JH. Giant hogweed. Br Med J 1968 Jul 13;3(5610):123.
9. Nice G, Johnson B, Bauman T. The infamous giant hogweed. Purdue Extension Weed Science 2004 October 25; [En ligne] <http://www.btny.purdue.edu/weedScience/2004/articles/gianthogweed04.pdf> (consulté le 2010-04-29).
10. Guenther L. Skin disorders: Sunburn. E-Therapeutics online 2009 April; [En ligne] <http://www.e-therapeutics.ca> (consulté le 2010-04-29).
11. Kienzler JL, Magnette J, Queille-Roussel C, Sanchez-Ponton A, Ortonne JP. Diclofenac-Na gel is effective in reducing the pain and inflammation associated with exposure to ultraviolet light - results of two clinical studies. Skin Pharmacol Physiol 2005 May;18(3):144-52.
12. Rodriguez-Burford C, Tu JH, Mercurio M, Carey D, Han R, Gordon G, Niwas S, Bell W, Elmets CA, Grizzle W, Pentland AP. Selective cyclooxygenase-2 inhibition produces heterogeneous erythema response to ultraviolet irradiation. J Invest Dermatol 2005 Dec;125(6):1317-20.
13. Warren D. Skin disorders: Burns. E-Therapeutics online 2008 November; [En ligne] <http://www.e-therapeutics.ca> (consulté le 2010-04-29).

## Bulletin d'information toxicologique

*Le Bulletin d'information toxicologique est publié conjointement par le Centre de toxicologie de l'Institut national de santé publique et par le Centre Antipoison du Québec. La reproduction est autorisée à condition d'en mentionner la source. Toute utilisation à des fins commerciales ou publicitaires est cependant strictement interdite. Les articles publiés dans ce bulletin d'information n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs et non celle du Centre de toxicologie/INSPQ ou du Centre Antipoison du Québec. Le bulletin peut être consulté sur le site Internet de l'INSPQ à l'adresse suivante : [http://www.inspq.qc.ca/bulletin/Information toxicologique](http://www.inspq.qc.ca/bulletin/Information%20toxicologique)*

RÉDACTRICE EN CHEF : Lyse Lefebvre, pharmacienne; téléphone : (418) 650-5115, poste 4645; télécopieur : 418-654-2148; courriel : [lyse.lefebvre@inspq.qc.ca](mailto:lyse.lefebvre@inspq.qc.ca)

ÉDITION : Denise Mercier

POUR TOUTE CORRESPONDANCE :

Bulletin d'information toxicologique  
Centre de toxicologie/INSPQ  
945, avenue Wolfe  
Québec (Québec) G1V 5B3

Téléphone : (418) 650-5115, poste 4645  
Télécopieur : (418) 654-2148  
Courriel : [ctq@inspq.qc.ca](mailto:ctq@inspq.qc.ca)  
Site Web : [www.inspq.qc.ca/ctq/bulletin](http://www.inspq.qc.ca/ctq/bulletin)