

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 12 novembre 2013

## **AVIS**

### **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail**

**En réponse à la saisine concernant les risques toxicologiques liés à l'ingestion de  
« Pleurocybella porrigens »**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont rendus publics.*

---

L'Anses a été saisie, le 5 août 2013, par la Direction générale de la Concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) pour un avis relatif aux risques toxicologiques liés à l'ingestion de « Pleurocybella porrigens ».

#### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Cette saisine fait suite à la notification de la société mycologique de France concernant la vente dans l'Est de la France d'un champignon (*Pleurocybella porrigens*) qui aurait été impliqué dans des intoxications au Japon, dont certaines d'évolution mortelle. Dès 2004, un mycologue installé au Japon avait signalé aux membres de la société mycologique de France que ce champignon sauvage, consommé par des insuffisants rénaux, avait provoqué 46 intoxications dont 13 décès. Une hypothèse serait que la consommation de ce champignon provoquerait une encéphalopathie par l'accumulation de produits toxiques induite par une insuffisance rénale chez ces consommateurs.

La DGCCRF sollicite l'avis de l'Anses sur les points suivants :

- La consommation du champignon "*Pleurocybella porrigens*" est-elle susceptible de provoquer des intoxications ?
- De quelle nature sont les dangers (biologiques, chimiques, ...) ?
- Existe-t-il d'autres champignons commercialisés en France qui appartiennent à cette famille et qui présenteraient le même type de risque ?

- En cas d'ingestion, quelle quantité de champignons serait susceptible de provoquer des intoxications ?
- Existe-t-il une population à risque ? Laquelle ?
- Existe-t-il un risque de confusion entre "*Pleurocybella porrigens*" et d'autres champignons? Si risque il y a, doit-il conduire à interdire toutes les familles concernées ?

## 2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par le comité d'experts spécialisé « Evaluation des Risques Chimiques et Physiques dans les Aliments » (CES ERCA). Cette expertise s'est appuyée un rapport initial rédigé par deux rapporteurs et présenté au CES le 20 septembre 2013. L'avis a par la suite été adopté par le CES ERCA le 10 octobre 2013.

## 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ERCA

### 3.1. Informations générales concernant *Pleurocybella porrigens*

#### Description de *Pleurocybella porrigens*

*Pleurocybella porrigens* appartient à la division des Basidiomycota (Basidiomycètes), subdivision des Agaricomycotona, classe des Agaricomycètes. La classification est ensuite assez floue et devra probablement faire l'objet d'une réorganisation (Courtecuisse *et al.* 2011).

A ce jour on peut considérer que ce champignon fait partie de la famille des *Pleurotaceae* qui regroupe des espèces lignicoles, à lames décurrentes ou adnées, avec un stipe souvent excentré ou nul. Parmi cette famille d'espèces dites pleurotoïdes, le genre *Pleurotus* comprend 8 espèces. *Pleurocybella* n'appartient donc pas au genre *Pleurotus stricto sensu*, bien que son nom vernaculaire soit « Pleurote en oreille »<sup>1</sup>.

Ce champignon est caractérisé par un chapeau de diamètre maximum de 10 cm, spatulé, pétaloïde, blanc (Courtecuisse *et al.* 2011). Les lames sont assez larges, blanches à crème. Le stipe est nul.

*Pleurocybella porrigens* vit en groupes et se développe sur des bois de conifères, dans des régions montagneuses à sub-montagneuses, comme le Jura ou les Vosges.

---

<sup>1</sup> Ce champignon est encore appelé Pleurote en oreille, *Phyllotus porrigens*, *Nothopanus porrigens*, *Pleurotus porrigens*, Sugihiratake au Japon, Angel Wings en Amérique du nord.



Titre : *Pleurocybella porrigens* poussant dans un sous-bois

### **Éléments d'informations d'ordre toxicologique**

#### **Faits historiques**

Au Japon, à l'automne 2004, une épidémie d'encéphalopathie, d'évolution mortelle dans 30% des cas, après consommation de *Pleurocybella porrigens* est décrite (Gejyo *et al.* 2005, Kato *et al.* 2004, Kurokawa *et al.* 2005, Kuwabara *et al.* 2005, Saviuc 2005 et 2012). Ces intoxications sont survenues presque exclusivement chez des patients insuffisants rénaux. Les signes neurologiques sont apparus 2 à 3 semaines après l'ingestion, sous forme de tremblements, difficulté d'élocution, fatigabilité musculaire et, pour les cas graves, coma et convulsions.

Au Japon il s'agit d'une espèce largement consommée en raison de sa saveur très appréciée. Elle entre dans la préparation de la « miso soupe » à base de haricots fermentés (Gejyo *et al.* 2005).

Ce syndrome n'avait jamais été décrit précédemment. On suppose que l'été très chaud de 2004 a pu favoriser une pousse exceptionnelle de *Pleurocybella porrigens*. La consommation (en quantité et en fréquence) a été très probablement proportionnelle à l'abondance du champignon, ce qui a pu révéler un nouveau toxidrome non identifié jusque-là.

#### **Aspects cliniques**

Une cinquantaine de cas d'encéphalopathie a été publiée par des auteurs japonais entre 2004 et 2006 (Obara *et al.* 2008, Kato *et al.* 2004). Ces cas concernaient presque exclusivement des patients insuffisants rénaux, dialysés ou non. Seule la publication de Gonmori fait état de quatre cas d'intoxication survenus chez des patients non insuffisants rénaux (Gonmori *et al.* 2009).

Le délai d'apparition des premiers symptômes variait de 1 à 31 jours (délai moyen  $9,1 \pm 7,3$  jours) (Gejyo *et al.* 2005). Les symptômes décrits étaient les suivants : troubles de la conscience, myoclonies, dysarthrie, ataxie, parésie, paralysie, paresthésies, convulsions, état de mal convulsif et, plus rarement, fièvre. 30% des patients sont décédés, principalement d'insuffisance respiratoire.

Il n'a pas été possible d'établir une corrélation avec la quantité ingérée ou la répétition de l'ingestion (Gonmori *et al.* 2009). La gravité de l'insuffisance rénale semblait être un facteur de mauvais pronostic (Kato *et al.* 2004).

Par ailleurs, dans un nombre de cas difficile à évaluer, le diagnostic a pu être méconnu en raison d'une latence longue entre la consommation des champignons et la survenue d'un tableau clinique atypique ne permettant pas d'évoquer une intoxication par champignons.

#### Aspects paracliniques

Les examens complémentaires réalisés chez certains patients montraient :

- Une protéinorachie discrètement augmentée mais avec glycorachie et cellulorachie<sup>2</sup> normales (Gejyo *et al.* 2005);
- L'absence de perturbations biologiques significatives (glycémie, fonction hépatique, gazométrie) (Gejyo *et al.* 2005);
- La présence à l'imagerie, vers le 6<sup>ème</sup> jour, de lésions au niveau de l'insula et des noyaux gris centraux. Un œdème cérébral était noté chez les patients décédés (Kato *et al.* 2004, Kurokawa *et al.* 2005) ;
- Des anomalies non spécifiques à l'électroencéphalographie (Kato *et al.* 2004).

#### Les toxines identifiées

Entre 2004 et 2011 on note la publication de nombreux travaux portant sur l'identification de composés présents dans *Pleurocybella porrigens*. Parmi les composés identifiés on trouve des ions cyanures et thiocyanates (Akiyama *et al.* 2006), un acide gras à chaîne longue (acide  $\alpha$  éléostéarique) (Amakura *et al.* 2006a et 2006b), un acide gras cétonique conjugué avec l'acide porrigénique (Hasegawa *et al.* 2007), une lectine de structure complexe (Suzuki *et al.* 2009) et un aminoacide instable (pleurocybellaziridine) (Wakimoto *et al.* 2011). Quant à la toxine responsable de l'encéphalopathie, il n'existe à ce jour aucune certitude. Il a été noté que les patients hémodialysés accumulaient le cyanure dans les érythrocytes et les thiocyanates dans le plasma (Hasuike *et al.* 2004) et que sur le plan expérimental, l'aziridine provoquait une démyélinisation (Wakimoto *et al.* 2011) et l'acide porrigénique un effet cytotoxique (Hasegawa *et al.* 2007).

Certaines hypothèses ont été avancées pour expliquer l'inefficacité de l'hémodialyse dans la prévention de l'encéphalopathie : soit la quantité ingérée de toxines dépassait les capacités d'élimination, soit la toxine n'était pas dialysable en raison de sa taille, soit la toxine ayant passé la barrière hémato-encéphalique ne pouvait plus être éliminée (Gejyo *et al.* 2005).

Concernant ces études, plusieurs questions se posent (Beug *et al.* 2010-2012):

- Les analyses ont-elles été réalisées sur les échantillons suspectés d'avoir été à l'origine des intoxications enregistrées au Japon en 2004 ?
- Y-a-t-il eu des analyses comparatives sur des échantillons provenant de régions et d'années différentes ?

---

<sup>2</sup> Protéinorachie, glycorachie et cellulorachie sont respectivement les concentrations en protéines, glucides et en cellules immunitaires dans le liquide céphalorachidien.

- Y-a-il eu des analyses sur des variétés provenant d'autres pays, sachant qu'il existerait au minimum 2 variétés génétiques du *Pleurocybella porrigens* japonais (Matsumoto *et al.* 2005) ?

D'autres études sont nécessaires pour identifier précisément l'agent causal et comprendre son mécanisme d'action toxique.

### 3.2. Eléments de réponse aux questions posées

#### **La consommation du champignon "*Pleurocybella porrigens*" est-elle susceptible de provoquer des intoxications ?**

*Pleurocybella porrigens* est un champignon toxique (Courtecuisse *et al.*, 2011) responsable d'une encéphalopathie, d'évolution mortelle dans certains cas. Ce syndrome se développe de 1 à 31 jours après l'ingestion et survient presque exclusivement chez des personnes atteintes d'insuffisance rénale.

Il se caractérise par des mouvements anormaux, des difficultés d'élocution et, pour les cas graves, par un coma et des convulsions.

En l'absence de certitude concernant la similitude entre l'espèce identifiée comme *Pleurocybella porrigens* en France et celle responsable des intoxications recensées au Japon, il convient de considérer par précaution, la variété *Pleurocybella porrigens* commercialisée en France comme toxique.

#### **De quelle nature sont les dangers (biologiques, chimiques, ...) ?**

Les dangers sont d'origine biologique. Il s'agit de toxines synthétisées par un organisme vivant, le champignon toxique. Un certain nombre de composés a été caractérisé dans ce champignon, sans qu'il ait été possible d'identifier précisément la toxine responsable de l'encéphalopathie.

#### **Existe-t-il d'autres champignons commercialisés en France qui appartiennent à cette famille et qui présenteraient le même type de risque ?**

Parmi les pleurotes, il existe 7 espèces comestibles, dont au moins deux sont cultivées en France. *Pleurotus dryinus* (pleurote voilé), *Pleurotus ostreatus* (pleurote en huître), *Pleurotus pulmonarius* (pleurote pulmonaire), *Pleurotus cornucopiae* (pleurote corne d'abondance), *Pleurotus citrinopileatus* (pleurote jaune) et sa variante rose *Pleurotus salmoneostraminus* var *Vasiljeva* (toutes deux espèces cultivées) et *Pleurotus eryngii* (pleurote du panicaut). L'ingestion d'aucun autre Pleurote<sup>3</sup> n'est susceptible de provoquer les mêmes symptômes.

Il est important de noter qu'à ce jour, aucun autre champignon connu n'est susceptible de provoquer ce type d'intoxication, même si plusieurs syndromes d'intoxication par champignons à latence longue sont décrits (Saviuc *et al.* 2012).

<sup>3</sup> Il existe un autre champignon appelé parfois Pleurote de l'olivier *Omphalotus olearius* mais qui en fait n'appartient pas à la famille des pleurotes mais à la famille des *omphalotaceae*. Ce champignon est particulièrement toxique et pousse de juillet à octobre, en touffes sur les bois morts de châtaigniers, oliviers, chênes. Cette espèce très toxique provoque des troubles gastro-intestinaux pouvant être sévères, accompagnés de vertiges, et de quelques désordres nerveux et des troubles cardiaques (bradycardie, hypotension) ou neurosensoriels (myosis, agitation, confusion)

**En cas d'ingestion, quelle quantité de champignons serait susceptible de provoquer des intoxications ?**

Dans les articles publiés, il n'existe pas d'information sur la quantité susceptible de provoquer une intoxication. Le pronostic de l'encéphalopathie semble être plutôt en rapport avec la sévérité de l'insuffisance rénale, sans qu'un seuil minimal d'insuffisance rénale n'ait pu être déterminé.

**Existe-t-il une population à risque ? Laquelle ?**

Les personnes atteintes d'insuffisance rénale constituent la seule population à risque identifiée à ce jour.

Concernant les personnes non insuffisantes rénales, il n'est pas possible, dans l'état actuel des connaissances, d'évaluer un risque en cas de consommation répétée.

**Existe-t-il un risque de confusion entre "*Pleurocybella porrigens*" et d'autres champignons ? Si risque il y a, doit il conduire à interdire toutes les familles concernées ?**

Les risques de confusion (notamment après déshydratation des spécimens) avec les pleurotes comestibles (*Pleurotus dryinus*, *Pleurotus ostreatus*, *Pleurotus pulmonarius*, *Pleurotus cornucopiae*, *Pleurotus citrinopileatus*, *Pleurotus salmoneostraminus* var *Vasiljeva* et *Pleurotus eryngii*) existent. Néanmoins, *Pleurocybella porrigens* ne se développant que sur des souches de résineux et de conifères, à l'inverse des autres pleurotes (Eyssartier, 2011) le risque de confusion à l'état frais avec celles-ci est très faible pour un professionnel.

Par ailleurs, en cas de doute, il convient de solliciter un mycologue ou un pharmacien pour l'identification.

### 3.3. Conclusion finale du CES ERCA et recommandations

Des champignons appartenant à l'espèce *Pleurocybella porrigens* ont été responsables d'intoxications graves au Japon. Aucune intoxication n'a été décrite, à ce jour, en France. Cependant, en raison d'une latence longue et d'un tableau clinique non évocateur d'un syndrome mycotoxique, il est possible que certaines intoxications n'aient pas été diagnostiquées. Sans être certain que les souches japonaises et françaises soient identiques, il apparaît nécessaire, par mesure de précaution, d'interdire la consommation de cette espèce de champignon.

Par ailleurs, le CES ERCA attire l'attention des autorités sur la réglementation actuelle et souligne ses limites. Le cas présent met en évidence la possibilité de mettre sur le marché des champignons toxiques. Seuls trois champignons sont interdits de commercialisation en raison de leurs effets toxiques : les fausses morilles (*Gyromitra esculenta*)<sup>4</sup>, le psilocybe<sup>5</sup>, et le bidaou<sup>6</sup> ou *Tricholoma equestre* (Tricholome équestre)<sup>7</sup>.

<sup>4</sup> Décret N° 91-1039 du 7 octobre 1991 modifiant le décret du 15 avril 1912 pris pour l'application de la loi du 1<sup>er</sup> août 1905 sur les fraudes et falsifications en matière de produits ou de service en ce qui concerne les denrées alimentaires, et spécialement la viande, les produits de la charcuterie, fruits, légumes, poissons et conserves

<sup>5</sup> Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants

<sup>6</sup> Ce champignon est interdit à la vente depuis 2004, car sa consommation excessive (en fait celle d'une espèce proche *Tricholoma auratum*) a entraîné des empoisonnements mortels par rhabdomyolyse.

En moyenne en France, les centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) enregistrent annuellement entre 1000 et 1500 intoxications liées à l'ingestion de champignons toxiques<sup>8</sup>. Des cas graves, voire mortels, surviennent chaque année malgré des mesures de prévention répétées (ex : amanite phalloïde).

#### **4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail adopte les conclusions du CES ERCA.

**Le directeur général**

Marc Mortureux

#### **MOTS-CLES**

*Champignons, toxicité, pleurotes, pleurocybella porrigens*

#### **BIBLIOGRAPHIE**

Akiyama H, Toida T, Sakai S *et al.* Determination of Cyanide and Thiocyanate in Sugihiratake Mushroom Using HPLC Method with Fluorometric Detection. *Journal of Health Science* 2006;52(1):73-7

Amakura Y, Kondo K, Akiyama H *et al.* Characteristic Long-Chain Fatty Acid of *Pleurocybella porrigens*. *J. Food. Hyg. Soc. Japan* 2006;47(4):178-81

Amakura Y, Kondo K, Akiyama H *et al.* Conjugated Ketonic Fatty Acids from *Pleurocybella porrigens*. *Chem. Pharm. Bull.* 2006;54(8):1213-15

Beug MW. *Pleurocybella porrigens* toxin unmasked ? *Journal of American Amateur Mycology* . NAMA 2010-2012

Courtecuisse R, Duhem B. *Guide des champignons de France et d'Europe*. 2011.Ed Delachaux et Niestlé. 544p.

Eyssartier G, Roux P. *Le guide des champignons* . France et d'Europe. 2011. Ed Belin. 1119p.

<sup>7</sup> Décret N° 2005-1184 du 19 septembre 2005 portant sur l'interdiction des plusieurs espèces, sous-espèces ou variétés de champignons

<sup>8</sup> EPITOX- Bulletin du réseau de toxicovigilance et de surveillance des intoxications - N° 5- mars 2013

- Gejyo F, Homma N, Higushi N *et al.* A novel type of encephalopathy associated with mushroom Sugihiratake ingestion in patients with chronic kidney diseases. *Kidney International* 2005;68:188-12
- Gonmori K, Yokoyama K. Acute encephalopathy caused by cyanogenic fungi in 2004, and magic mushroom regulation in Japan. Abstract (article en japonais) *Chudoku Kenkyu* 2009;22:61-9
- Hasegawa T, Ishibashi M, Takata T, Takano F, Ohta T. Cytotoxic Fatty Acid from *Pleurocybella porrigens*. *Chem. Pharm. Bull.* 2007;55(12):1748-49
- Hasuike Y, Nakanishi T, Moriguchi R *et al.* Accumulation of cyanide and thiocyanate in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004:1474-79
- Kato T, Kawanami T, Shimizu H *et al.* An outbreak of encephalopathy after eating autumn mushroom (Sugihiratake; *Pleurocybella porrigens*) in patients with renal failure: a clinical analysis of ten cases in Yamagata, Japan. Abstract (article en japonais) [Brain and Nerve] 2004;56(12):999-1007
- Kurokawa K, Sato H, Nakajima K, Kawanami T, Kato T. Clinical, neuroimaging and electroencephalographic findings of encephalopathie occurring after ingestion of « sugihiratake » (*Pleurocybella porrigens*) an autumn mushroom : a report of two cases. Abstract (article en japonais) *Rinsho Shinkeigaku* 2005;45(2):111-6
- Kuwabara T, Arai A, Honma N, Nishizawa M. Acute encephalopathy among patients with renal dysfunction after ingestion of « sugihiratake », angel's wing mushroom-study on the incipient cases in the northern area of Niigata Prefecture. Abstract (article en japonais). *Rinsho Shinkeigaku* 2005;45(3):239-45
- Matsumoto T, Nagasawa E, Fukumasa-Nakai Y. Variation of IST sequences in a natural Japanese population of *Pleurocybella porrigens*. *Mycoscience* 2005;46:370-75
- Obara K, Wada C, Yoshioka T, Enomoto K, Yagishita S, Toyoshima I. Acute encephalopathie associated with ingestion of a mushroom, *Pleurocybella porrigens* (angel's wing), in a patient with chronic renal failure. *Neuropathology* 2008;28:151-6
- Saviuc P, Moreau PA. Intoxications par les champignons : syndromes à latence longue. *EMC pathologie professionnelle et de l'environnement* 2012;16-077-A-10
- Saviuc P. Un nouveau syndrome toxique inédit au Japon. Lettre d'information « Mycotoxicologie en réseau » avril 2005, N°2
- Suzuki T, Amano Y, Fujita M *et al.* Purification, characterization, and cDNA Cloning of a Lectin from the Mushroom *Pleurocybella porrigens*. *Biosci. Biotechnol. Biochem* 2009;73(3):702-9
- Wakimoto T, Asakawa T, Akahoshi S *et al.* Proof of the Existence of an Unstable Amino Acid : Pleurocybellaziridine in *Pleurocybella porrigens*. *Angw. Chem. Int. Ed.* 2011;50:1168-70