HAL
open science

Intoxication digitalique non médicamenteuse: un risque non négligeable. A propos de deux cas

Arnaud Joly

To cite this version:

Arnaud Joly. Intoxication digitalique non médicamenteuse: un risque non négligeable. A propos de deux cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2010. hal-01733018

HAL Id: hal-01733018

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733018v1

Submitted on 14 Mar 2018

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ NANCY 1 FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
2010 N°

THÈSE
Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale
Par Arnaud JOLY
Le 11 Juin 2010

INTOXICATION DIGITALIQUE NON MEDICAMENTEUSE : UN RISQUE NON NÉGLIGEABLE.

A propos de deux cas.

Examinateurs de la thèse :
M. Alain GERARD, professeur
Président
M. Henri LAMBERT, professeur émérite
M. Cyril SCHWEITZER, professeur
M. Emmanuel PUSKARCZYK, docteur en médecine
Juges

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances » :* Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche* » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	**Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ**
- 1er Cycle :	**Professeur Bernard FOLIGUET**
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	**M. Christophe NÉMOS**
- 2ème Cycle :	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	**Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
« DES Spécialité Médecine Générale	**Professeur Francis RAPHAËL**
- Filières professionnalisées :	**M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue :	**Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Commission de Prospective :	**Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- DPC :	**Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)***

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2ème sous-section : ***(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)***

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND
Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD
2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***
Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE
4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***
Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteur François SCHOONEMAN
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteur Lina BOLOTINE
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER
4ème sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Docteur Patrick ROSSIGNOL

50ème Section : RHUMATOLOGIE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteur Anne-Christine RAT

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Alain GÉRARD
Professeur de réanimation médicale

Vous nous avez fait l'honneur de présider ce jury.

Veuillez trouver en ce travail, l'expression de notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Henri Lambert
Professeur émérite
Officier dans l'Ordre National de Palmes Académiques

Durant toutes nos années d'études vous nous avez enrichis de vos enseignements et donné le goût de la médecine d'urgence.
Vous nous avez par vos conseils avisés, guidé pour la réalisation de ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre respect.

Monsieur le Professeur Cyril SCHWEITZER
Professeur de pédiatrie

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail
Nous vous prions de trouver ici notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur Emmanuel PUSKARCZYK
Docteur en médecine

Vous nous avez fait l'amitié de diriger ce travail.
Votre aide et vos conseils furent essentiels à son élaboration.
Veuillez recevoir mes sincères remerciements.

A Estelle
Pour tes encouragements et ta patience.
Pour ton aide précieuse.
Pour les moments passés et à venir.

A Augustin et Mai

A mes parents

A mes grand-parents

Au Dr Thierry Gaspari et à tout le service des urgences de Granville.

Au Dr Michel Goulmy et à tout le service des urgences de Bar-le-Duc.

A la mémoire de Damien

SERMENT

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

INTRODUCTION **16**

PREMIERE PARTIE : LES HETEROSIDES CARDIOTONIQUES **17**

I. HISTORIQUE **18**

II. STRUCTURE CHIMIQUE DES HETEROSIDES CARDIOTONIQUES **23**

A. GENERALITES 23

B. CLASSIFICATION 23

1. Les Cardénolides 24

2. Les Bufadiénolides 25

3. Cas particulier de l'Erythrophleum 26

C. RELATION STRUCTURE-ACTIVITE 27

III. MODE D'ACTION DES HETEROSIDES CARDIOTONIQUES **29**

A. RAPPELS SUR LA PHYSIOLOGIE DE LA CELLULE MYOCARDIQUE. 29

1. La cellule Myocardique 29

2. La pompe Na/K ATPase 32

B. MECANISME D'ACTION DES HETEROSIDES CARDIOTONIQUES 33

1. Action cardiaque 34

2. Action Extra-Cardiaque 35

IV. LES PLANTES CONTENANT DES HETEROSIDES CARDIOTONIQUES **36**

A. LES DIGITALES 36

1. DIGITALE POURPRE 36

2. DIGITALE LAINEUSE 40

3. DIGITALE À GRANDES FLEURS 43

4. DIGITALE JAUNE 44

5. AUTRES DIGITALES 45

B. LE LAURIER ROSE 46

1. Répartition géographique: 46

2. Habitat : 46

3. Description : 46

4. Confusions possibles : 47

5. Principes actifs : 47

6. Parties toxiques : 47

7. Quantité toxique : 48

8. Usage populaire et médicinal : 48

C. LE MUGUET 49

1. Répartition géographique : 49
2. Habitat : 49
3. Description : 49
4. Confusion possible : 50
5. Principes actifs : 50
6. Parties toxiques : 52
7. Quantité toxique : 52
8. Usage populaire : 52
D. LE LAURIER JAUNE 53
1. Origine : 53
2. Répartition géographique : 53
3. Habitat : 53
4. Description : 53
5. Confusion possible : 54
6. Principes actifs : 54
7. Parties toxiques : 54
8. Quantité toxique : 54
9. Usage populaire et médicinal : 55
E. LA SCILLE MARITIME 56
1. Répartition géographique : 56
2. Habitat : 56
3. Description : 56
4. Confusion possible : 57
5. Principe actif : 57
6. Parties toxiques : 58
7. Quantité toxique : 58
8. Usage populaire et médicinal : 58
F. AUTRES 59
1. Répartition Géographique 61
2. Description : 61
3. Principes actifs : 62
4. Parties toxiques 62
5. Usage populaire 62
1. Répartition géographique 62
2. Description 63
3. Principes actifs : 63

4. Parties toxiques : 63
5. Utilisation médicale : 63

DEUXIEME PARTIE : L'INTOXICATION PAR LES HETEROSIDES CARDIOTONIQUES64

I. EPIDEMIOLOGIE 65
A. GENERALITES 65
B. EN FRANCE 65
C. AUX ÉTATS-UNIS 67
D. RESTE DU MONDE 70
II. TOXICOCINETIQUE 72
A. ABSORPTION 72
1. La Digoxine 73
2. La Digitoxine 73
B. DISTRIBUTION 73
1. La Digoxine 74
2. La Digitoxine 74
C. METABOLISME 75
1. La Digoxine 75
2. La Digitoxine 75
D. ÉLIMINATION 75
1. La Digoxine 76
2. La Digitoxine 76
E. TABLEAU SYNTHETIQUE 77
F. FACTEURS POUVANT MODIFIER LA TOXICOCINETIQUE 77
1. Facteurs physiologiques 77
2. États pathologiques 78
III. TOXICODYNAMIE 79
A. ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL 79
B. ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME 79
C. ACTION SUR LE NŒUD AURICULO-VENTRICULAIRE 79
D. ACTION SUR L'EXCITABILITE MYOCARDIQUE 80
IV. TABLEAU CLINIQUE 80
A. SYMPTOMES DIGESTIFS 80
B. SYMPTOMES NEUROPSYCHIQUES 80
C. SIGNES CARDIO-VASCULAIRES 81
D. EXAMENS BIOLOGIQUES : 82

V. TRAITEMENT 85
A. ÉPURATION DIGESTIVE 85
1. Vomissements provoqués 85
2. Charbon activé (Carbomix® - Toxicarb®) 85
3. La Cholestyramine (Questran®) 86
4. Lavage gastrique 86
B. TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES 87
1. Remplissage, réanimation hydro-électrolytique 87
2. Atropine 87
3. Le Magnésium 88
4. Les anti-arythmiques 88
5. Entrainement électro-systolique 89
6. Le Choc électrique externe. 89
C. ÉPURATION EXTRACORPORELLE 89
D. TRAITEMENT SPECIFIQUE : LES FRAGMENTS FAB ANTI-DIGOXINE 90
1. Historique 90
2. Mode d'action 91
3. Pharmacocinétique 92
4. Indications 92
5. contre-indications absolues 93
6. effets indésirables : 93
7. posologie 94
8. Coût 95

TROISIEME PARTIE : CAS CLINIQUES ET DISCUSSION 96

I. CAS N°1 – CONFUSION BOURRACHE-DIGITALE POURPRE 97
A. HISTOIRE DE LA MALADIE 97
B. AUX URGENCES 98
C. DANS LE SERVICE DE CARDIOLOGIE - GRANVILLE. 100
D. EN REANIMATION 101
E. DANS LE SERVICE DE CARDIOLOGIE – AVRANCHES 102
F. DISCUSSION 103
II. CAS N°2 : INTOXICATION VOLONTAIRE PAR LE LAURIER ROSE 109
A. HISTOIRE DE LA MALADIE 109
B. AUX URGENCES 109
C. DISCUSSION 110

CONCLUSION..... 112

Introduction

Connues depuis l'Antiquité pour leurs propriétés thérapeutiques, les plantes contenant des hétérosides cardiotoniques, si elles n'ont plus guère d'utilisations thérapeutiques directes, font toujours l'objet d'intoxications volontaires ou accidentelles.

Celles-ci peuvent être graves, voire létales, mais leur relative rareté fait qu'elles sont mal connues, ce qui complique leur prise en charge.

Nous nous sommes donc intéressés à ces intoxications et nous sommes attachés à les décrire, les illustrant par des cas rencontrés ou issus de la littérature.

Après un rapide historique, nous décrirons donc les hétérosides cardiotoniques, leur structure, leur mode d'action et les plantes qui les contiennent.
Puis nous nous intéresserons à l'intoxication en elle-même, présentant ses aspects toxicocinétiques, toxicodynamiques, cliniques et thérapeutiques.
Enfin, nous présenterons deux cas cliniques d'intoxication sévère, qui feront l'objet d'une discussion.

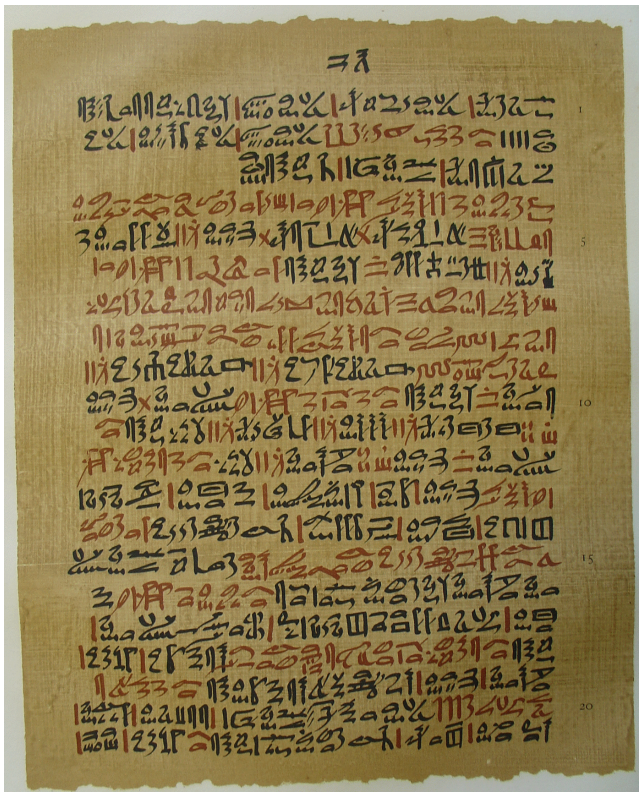
Première Partie :

Les Hétérosides Cardiotoniques

I. Historique

(1)

Il y a plus de 3500 ans, les Égyptiens utilisaient déjà la Scille Maritime (*Urginea maritima)* pour ses propriétés diurétiques, comme en témoigne le Papyrus d'Ebers.



Une page du Papyrus d'Ebers
(Le document complet, écrit en hiératique, en comporte 110 et constitue la plus importante compilation de connaissance médicale connue de cette époque)
Source : <http://students.ou.edu/D/Andrew.J.Dunlevy-1/Eberstaf78.gif>

Les Romains utilisaient également la Scille pour ses propriétés diurétiques, tonicardiaques, émétisantes, mais également comme raticide.

Dioscoride (40-90 après J-C), médecin, pharmacologue et botaniste grec, cite également la Scille dans son «*De Materia Medica* » en lui attribuant la vertu de soigner les crevasses

(*ragas*) aux pieds ainsi que les morsures de vipères, relâcher le ventre, traiter l'hydropisie (terme désignant les œdèmes généralisés, l'anasarque), les maux d'estomac, la jaunisse, les tranchées, les toux chroniques, l'asthme, les vomissements, les verrues (*akrochôrdôn*) et les engelures (*chimetlê*).(2)

Il semble curieux que des plantes aux propriétés aussi notables que les digitales et le muguet (il en est de même pour la belladone ou le datura par exemple) soient encore méconnues de botanistes et des apothicaires du XVème siècle. Certains auteurs évoquent une probable dichotomie entre la science officielle du moyen-âge, prenant sa source aux écrits des auteurs classiques (qui ont légitimement ignoré la digitale, celle-ci ne poussant pas en Grèce), interdisant l'apport d'idées et matériaux nouveau et une médecine populaire de tradition orale.(3)

En 1542, Leonhart Fuchs (1501-1566), médecin et botaniste allemand publie « *De historia stirpium commentarii insignes* » (4) où figure la première description connue de la digitale pourpre (*Digitalis Purpurea L.)* accompagnée de l'indication d'un usage thérapeutique voisin de celui des plantes aux « saveurs amères » pour soigner les blessures, les œdèmes du thorax et des poumons.

CAPVT LXXXVIII. 238

mania delata visa est, qualis hic pingitur.

De Digitali. Cap. LXXXVIII.

NOMINA.

QVOD appellatione tum Græca, tum Latina, herba hæc hodie destituta sit, nulla alia de causa factum existimamus, quàm quòd veteribus incognita fuerit. Nos pulchritudine eius illecti, ἀνώνυμον esse diutius non sumus passi. Appellauimus autem Digitalem, alludentes ad Germanicam nomenclaturam [Fingerhuot,] sic enim Germani hanc stirpem nominant, à florum similitudine, quæ digitale pulchrè referunt ac exprimunt. Hac appellatione vtemur, donec nos vel alij meliorem inuenerint.

GENERA.

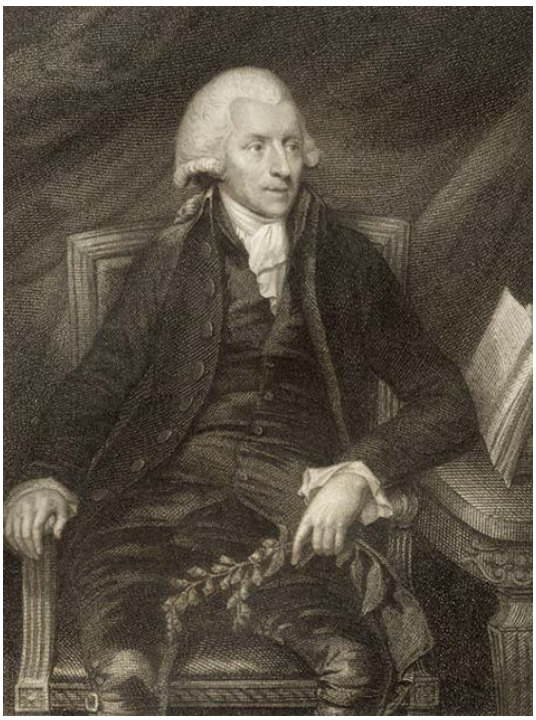
Digitalis purpurea. *Digitalis lutea.*

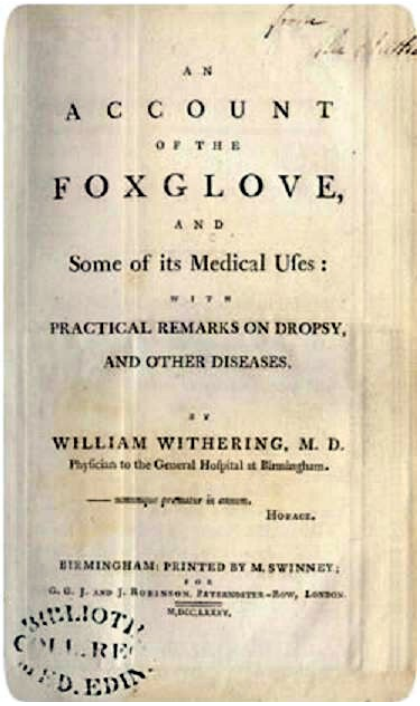
GENE

En 1554, dans ses livres de commentaires sur l'œuvre de Dioscoride, le médecin et botaniste italien Pietro Andrea Mattioli, note les vertus cardiotoniques du muguet (*Convallaria majalis*)

En 1597, dans son célèbre herbier « Herball, Generall Historie of Plants », le botaniste anglais John Gerard (1545-1612) décrit de supposés effets d'infusions de digitale dans de l'eau ou du vin sur le « flegme » et les « mauvaises humeurs ».

À la fin du XVIIIe Siècle, William Withering (17 Mars 1741 – 6 Octobre 1799), médecin (mais aussi botaniste, chimiste et géologue) anglais, constate l'efficacité d'une préparation d'herboristerie traditionnelle sur l'hydropisie (en anglais : dropsy).
Parmi la vingtaine de plantes qui compose la décoction, il découvre que le principe actif est issu de la digitale pourpre (*Digitalis Purpurea*).
Pendant 9 ans, il réalise des préparations à base des différentes parties de la plante, récoltées à différentes saisons et en étudie les effets après administration à des patients souffrant d'œdème d'origine cardiaque présumée.
Il publie en 1785 le résultat de ses travaux dans "An account of the foxglove and some of its medical uses; with practical remarks on the dropsy, and some other diseases"(5)





AN
ACCOUNT
OF THE
FOXGLOVE,
AND
Some of its Medical Uses:
WITH
PRACTICAL REMARKS ON DROPSY,
AND OTHER DISEASES.
BY
WILLIAM WITHERING, M. D.
Physician to the General Hospital at Birmingham.
— nunquam prorsus in omnem.
HORACE.
BIRMINGHAM: PRINTED BY M. SWINNEY;
FOR
G. G. J. AND J. ROBINSON, PATERNOSTER-ROW, LONDON.
M.DCC.LXXXV.

William Withering et son ouvrage
Source :<http://de.academic.ru/dic.nsf/dewiki/1515848>

En 1799, John FERRIAR (1761 – 1815) dans son ouvrage « An Essay on the Medical Properties of the Digitalis Purpurea, or Foxglove » est le premier à placer l'action cardiaque de la digitale comme principale propriété, l'effet diurétique lui paraissant secondaire.

De 1828 à 1861 à Madagascar, sous le règne de Ranavalona Ière, le tanghin (*Tanghinia Venenifera*), un apocynacé proche du laurier rose était utilisé en décoction comme poison d'épreuve.
En effet, selon les croyances anciennes malgaches, l'esprit magique attribué au tanghin est apte à révéler toute vérité judiciaire. Le soi-disant « jugement de Dieu par l'administration de cette potion était destiné à rechercher et à punir les auteurs de vol, de vandalisme, d'épidémie et de complot politique. Le nombre de victimes se chiffrait ainsi à environ 3000 par an. En fin de compte, les personnes habilitées à manipuler et à servir la décoction de tanghin savaient parfaitement faire la différence entre la dose émétisante et la dose mortelle de ce poison, ce qui permettait tous les abus et vengeances. Cette pratique fut interdite après la mort de Ranavalona Ière.

En 1835, la Société Française de Pharmacie mit au concours la recherche du principe actif de la digitale, sans résultat.
Cette question sera remise quatre fois au concours, pour qu'enfin le prix soit remporté par M. Homolle et M. Quevenne (médecin et pharmacien français) en Décembre 1844 pour leur « Mémoire sur la Digitaline et la Digitale »(6) (ce qui rendra Nativelle furieux, celui-ci ayant également concouru et envoyé son mémoire et ses échantillons à la date de clôture)

En 1868, Claude-Adolphe Nativelle (1812-1889), pharmacien français, isole la digitaline cristallisée, ce qui lui vaudra le prix Orfila de l'académie de médecine en 1872.

En 1875, le chimiste allemand Oswald Schmiedeberg (10 octobre 1838 – 12 Juillet 1921), suivant la méthode de Nativelle, isole la digitoxine ainsi que la strophantine.

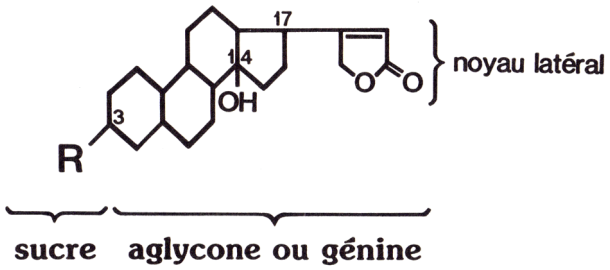
En 1888 le chimiste français Arnaud isole la g-Strophanthine de *Strophanthus gratus* et d'*Acokanthera ouabaio*, qui est commercialisée à partir de 1904 sous le nom de Ouabaïne.

II. Structure chimique des hétérosides cardiotoniques

A. Généralités

Les hétérosides cardiotoniques présentent une grande homogénéité de structure.
Ils sont constitués de (7)(8)(9)(10):

- Une partie non glucosidique, appelée génine ou aglycone, qui est porteuse de l'activité pharmacologique. Celui-ci est composé d'un noyau cyclopentanoperhydrophenenthrene, d'un cycle lactonique non saturé en C17 et d'un radical hydroxyle en C14



L'enchainement des quatre cycles du noyau stéroïdique est habituellement de type cis-trans-cis

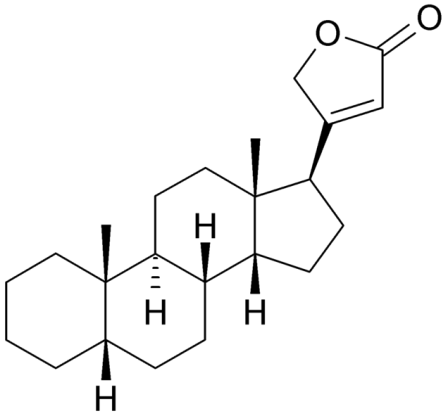
- Une partie glucidique (R) comportant 1 à 4 oses branchés en C3, conditionnant l'hydrosolubilité mais aussi la pénétration dans la cellule et le métabolisme des hétérosides cardiotoniques.

B. Classification

On distingue deux grandes familles d'hétérosides cardiotoniques qui correspondent à deux types de génine différents :

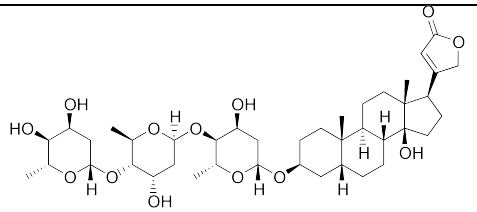
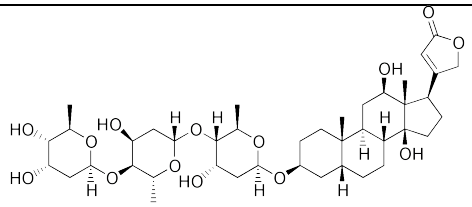
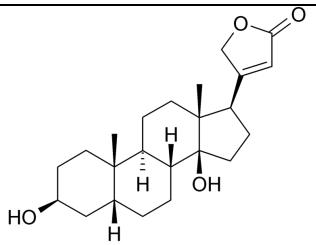
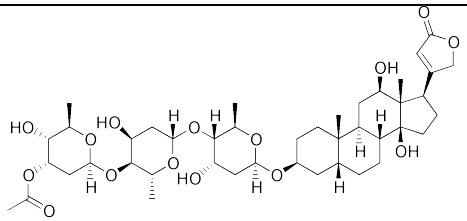
1. Les Cardénolides

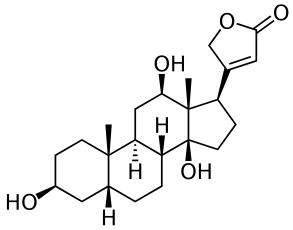
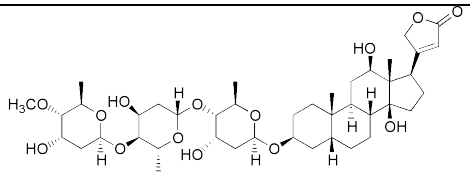
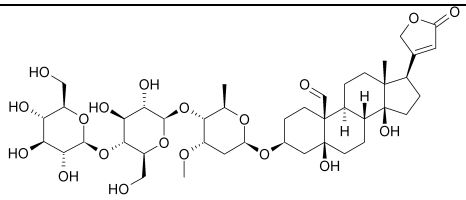
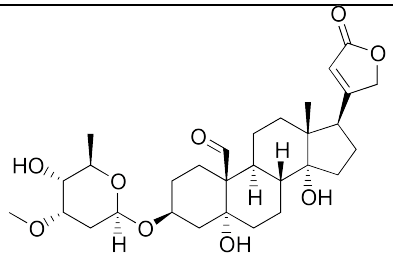
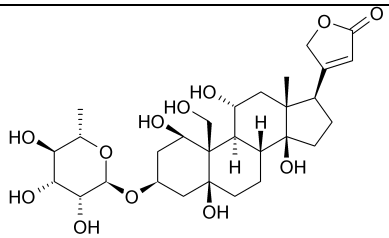
Ce sont les plus répandus, ils sont caractérisés par un noyau latéral de type lactone pentagonal en C17 (γ-lactone αß-insaturée = buténolide)



Exemple de génine de cardénolide

Les hétérosides cardénoliques les plus fréquents sont :

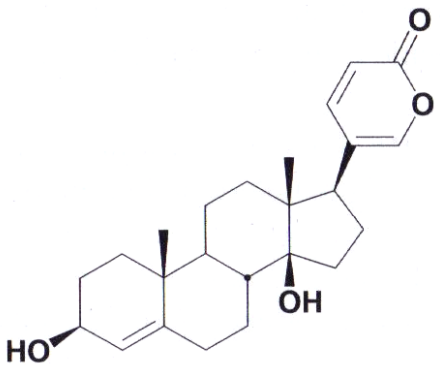
la digitoxine	
la digoxine	
la digitoxigénine	
l'acetyldigoxine	

la digoxigénine	
la méthyldigoxine (ou médigoxine)	
La K-strophantine	
la cymarine	
la ouabaïne (ou G-Strophantine)	

2. Les Bufadiénolides

Dont le nom vient de *Bufo Bufo,* le crapaud, dont le venin contient des hétérosides cardiotoniques.

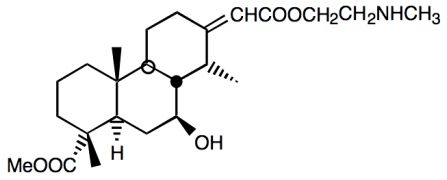
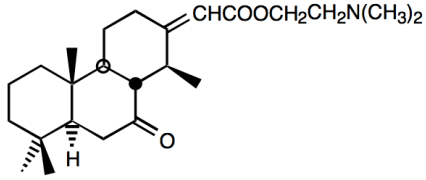
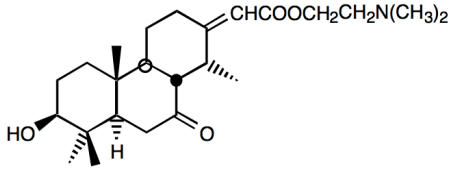
Ils sont caractérisés par un noyau latéral de type lactone hexagonal en C17 (δ-lactone di-insaturée = pentadiénolide).



Exemple de lactone de bufadienolide

3. Cas particulier de l'Erythrophleum (10):

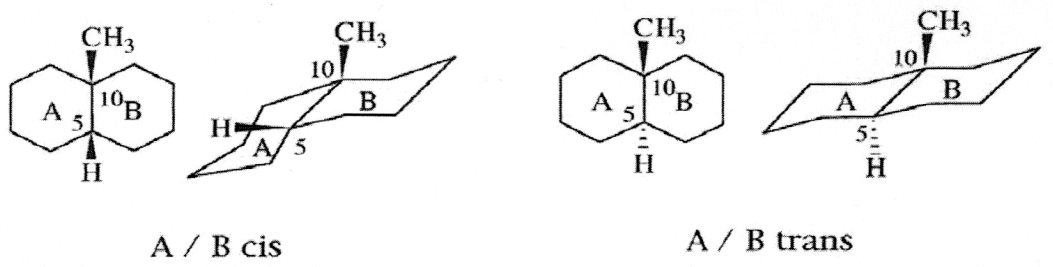
L'Erythrophleum (E. Chlorostachys) est un arbre présent principalement en Australie dont les feuilles contiennent des alcaloïdes à l'activité « digitalique-like ».

L'erythrophleïne	
La cassaïne	
La coumingine	

C. Relation Structure-Activité (11):

La chaine glucidique n'est pas responsable d'une activité pharmacodynamique mais elle influe sur la pharmacocinétique de la molécule.

Les molécules dont les noyaux A et B sont en configuration *trans* ont une activité bien moindre qu'en configuration *cis.*



Configuration *cis* et *trans* des noyaux A et B

Les noyaux C et D doivent être en configuration *cis*, en configuration *trans*, la molécule est inactive.

La lactone insaturée en 17 joue un rôle important dans la liaison au récepteur, la saturation de cette lactone réduit considérablement l'activité de la molécule. La lactone n'est toutefois pas strictement indispensable à l'activité de la molécule, elle peut par exemple être remplacée par un nitrile αß-insaturé avec peu ou pas de diminution d'activité.
La lactone seule n'a aucune activité, celle-ci étant lié à la structure stéroïdique.

Le nombre de groupements hydroxyle (-OH) exerce une action sur la biodisponibilité de la molécule.
En effet, les différences pharmacocinétiques des hétérosides cardiotoniques sont fonction du nombre et de la localisation des groupes hydroxyles de la génine. Plus leur nombre est élevé, plus la polarité de la molécule est forte et plus la liposolubilité est faible.

La digitoxine n'a qu'un seul radical hydroxyle situé en 14 ; elle est le moins polaire des hétérosides cardiotoniques, elle est donc très liposoluble.
La digoxine qui a deux radicaux hydroxyle situés en 12 et 14 l'est un peu moins.
La liposolubilité d'un hétéroside cardiotonique influe grandement sur son absorption gastro-intestinale et sa résorption au niveau du tubule rénal. Plus il est liposoluble, plus il est absorbé dans le tractus digestif et plus il est réabsorbé au niveau du tubule rénal (ce qui explique la durée d'action prolongée de la molécule)
Par ailleurs, les hétérosides cardiotoniques liposolubles ont une grande affinité pour les protéines plasmatiques.

III. Mode d'action des hétérosides cardiotoniques

A. Rappels sur la physiologie de la cellule myocardique.(12)(8)

1. La cellule Myocardique

Il y a 3 types de cellules myocardiques, les cellules musculaires contractiles, qui nous intéresseront particulièrement dans ce qui suit, les cellules cardionectrices, constituant le tissu nodal, responsables de l'automatisme cardiaque et les cellules myoendocrines, sécrétant le facteur atrial natriurétique.

a. Le potentiel membranaire

Le potentiel membranaire est la différence de potentiel électrique entre les secteurs intra et extracellulaire. Elle est due à la répartition asymétrique des ions de part et d'autre de la membrane cellulaire. Il est négatif lorsque la charge en ions est plus négative dans le secteur intracellulaire qu'en extracellulaire.
Dans les cellules contractiles myocardiques, les ions responsables de ce potentiel membranaire sont le Sodium, le Potassium et le Calcium.

Ce potentiel de membrane peut varier :

- potentiel de repos : en l'absence de stimulation
- potentiel d'action : il s'agit d'une modification rapide du potentiel de repos sous l'effet d'une stimulation électrique suffisante (seuil d'excitabilité)

a.1 Le potentiel de repos

Il est négatif (-90 mV pour la cellule myocardique), il y a donc un excès de charges négatives (où un défaut de charge positive) dans le secteur intracellulaire par rapport au secteur extracellulaire.
Cela s'explique par les phénomènes suivants :

- Une quasi-imperméabilité de la membrane cellulaire aux protéines (qui à un pH : 7.40, sont majoritairement chargées négativement) et aux phosphates inorganiques, fortement concentrés dans le secteur intracellulaire.

-La pompe Na/K-ATPase, qui en utilisant l'énergie apportée par l'ATP, échange le sodium intracellulaire (qu'elle fait donc sortir) contre du potassium extracellulaire, maintenant donc un gradient de concentration sodique et potassique comme suit :

	Extracellulaire	Intracellulaire
Na+	144 mEq/l	10 mEq/l
K+	4.5 mEq/l	160 mEq/l

a.2 Le Potentiel d'action

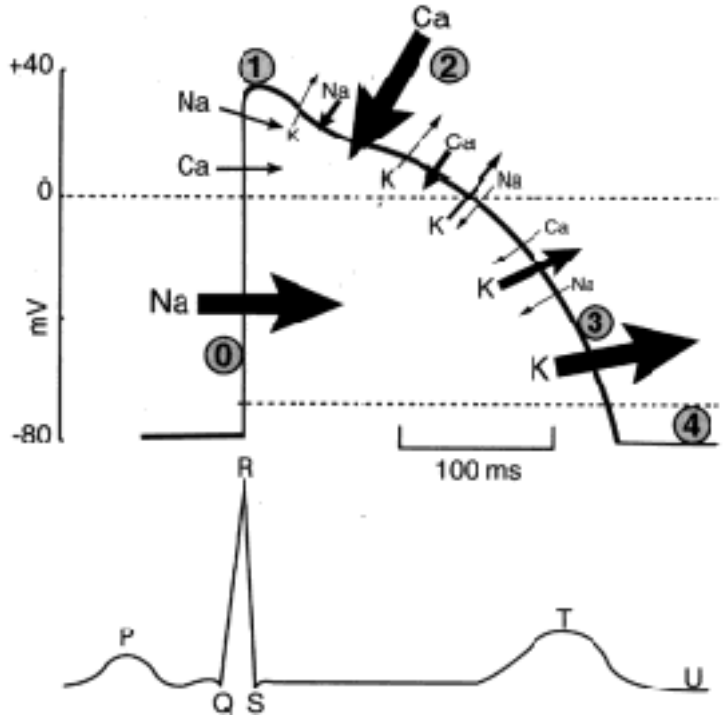
- Phase 0 : dépolarisation. Le potentiel d'action est déclenché par l'ouverture des canaux sodiques, qui permet une pénétration passive de Sodium dans la cellule (suivant le gradient de concentration donc, cf. supra). La dépolarisation ouvre plus lentement les canaux potassiques, permettant ainsi la sortie passive du potassium (toujours suivant le gradient de concentration)

- Phase 1 : repolarisation précoce. Le changement de voltage permet l'ouverture des canaux calciques et donc l'entrée passive du calcium dans le compartiment intracellulaire.

- Phase 2 : plateau. Assurée par l'échangeur Na/Ca (échange 3 Na+ entrants contre 1 Ca++ sortant) et mise en route de la pompe Ca++ ATPase qui permet la sortie de Calcium contre le gradient de concentration.

- Phase 3 : repolarisation membranaire

- Phase 4 : dépolarisation diastolique spontanée



Représentation schématique du potentiel d'action d'une cellule myocardique comprenant les principaux mouvements ioniques

Source : http://www.anesthesie-foch.org/s/article.php3?id_article=229 (13)

b. La vitesse de conduction

La vitesse de conduction des cellules est la rapidité de conduction du potentiel d'action (émis par le nœud sinusal) jusqu'aux cellules ventriculaires.

On parle d'effet dromotrope lorsqu'un stimulus a un effet sur la vitesse de conduction du potentiel d'action. Le principal effecteur est le système nerveux autonome.

c. La fréquence du nœud sinusal

Le retentissement sur la fréquence imposée par le nœud sinusal est appelé effet chronotrope. Cette propriété est sous influence directe du système nerveux autonome.

d. La contractilité myocardique

La capacité des cellules myocardiques à développer une force de contraction est appelée inotropisme. Il est également sous influence directe du système nerveux autonome.

e. Excitabilité du myocyte

La faculté de modifier le niveau d'excitabilité des cellules myocardiques est nommée Effet bathmotrope.

- effet bathmotrope positif : la cellule est plus facile à stimuler
- effet bathmotrope négatif : l'excitabilité est diminuée.

2. La pompe Na/K ATPase

La pompe Na/K ATPase (ou pompe à Sodium), est une enzyme transmembranaire de type P qui utilise l'énergie libérée par la dégradation de l'ATP (Adénosine Tri-Phosphate) et ADP (Adénosine Di-Phosphate) et phosphore inorganique pour transporter des ions à travers la membrane.
Elle permet d'échanger activement (contre le gradient de concentration) 3 ions sodium (Na+) intracellulaires contre 2 ions potassium (K+) extracellulaire, participant comme on l'a vu précédemment au maintien du potentiel de repos de la cellule.

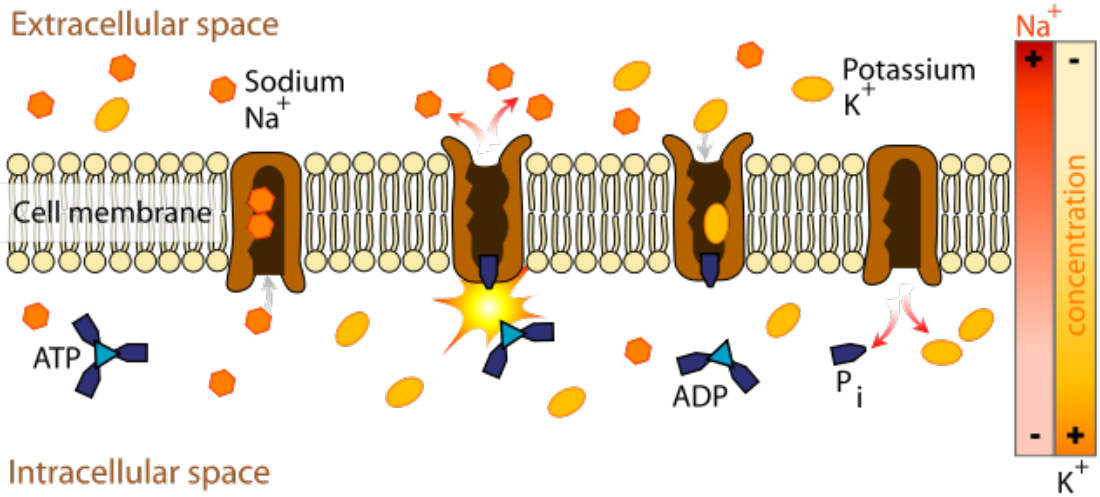
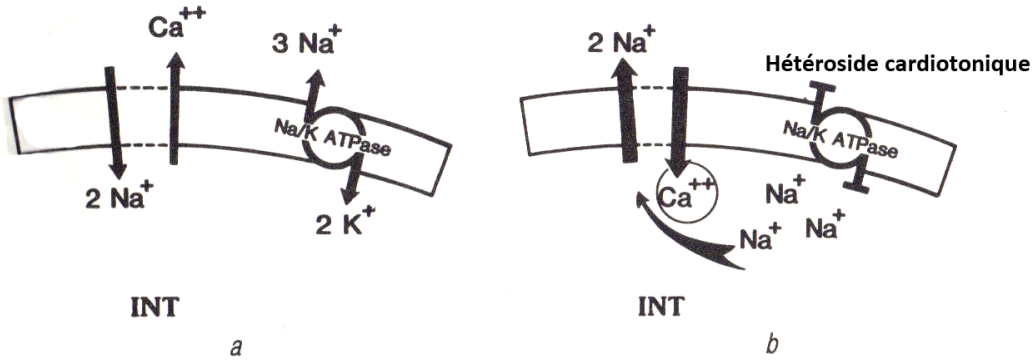


Schéma de fonctionnement de la pompe Na/K ATPase

B. Mécanisme d'action des hétérosides cardiotoniques

Les hétérosides cardiotoniques sont les principaux inhibiteurs de la pompe Na/K ATPase du myocarde, du tissu conducteur cardiaque et des fibres musculaires lisses (ils ont peu d'effet sur la pompe à sodium des muscles squelettiques).

En bloquant les Pompes Na/K ATPase, ils provoquent une augmentation de la concentration de sodium intracellulaire, ce qui cause un ralentissement, voire une inversion de l'échangeur Na+/Ca++, responsable d'une augmentation de la concentration de Ca++ dans le cytosol.



a .mouvements normaux des ions Na+, K+ et Ca++

b. accumulation de Ca++ suite au blocage de la pompe à sodium

1. Action cardiaque

a. Action sur le myocyte

Au niveau des cellules musculaires cardiaques, le Ca++ se fixe alors sur la troponine C et permet la liaison actine/myosine responsable de la contraction des sarcomères.
Ils augmentent donc la contractilité du myocarde (effet inotrope positif)

b. Action sur le tissu nodal

- Au niveau du nœud sinusal, les digitaliques provoquent une diminution de la pente de phase 4 et une hyperpolarisation qui induisent une bradycardie sinusale.
- Au niveau du nœud auriculo-ventriculaire, c'est l'effet parasympathomimétique qui est prédominant, induisant une augmentation du potentiel de repos et une diminution de l'amplitude du potentiel d'action, ainsi qu'un allongement de la repolarisation et des périodes réfractaires, ce qui provoque une altération de la conduction nodale.

c. Action sur le faisceau de His et les fibres de Purkinje

Les hétérosides cardiotoniques allongent également les périodes réfractaires à ce niveau et ralentissent la conduction.

d. Action sur les ventricules

Ils provoquent à ce niveau une diminution des périodes réfractaires et à fortes doses, on observe des post-dépolarisations tardives qui peuvent, en association avec les troubles de la conduction, conduire à des troubles du rythme ventriculaire graves.

e. Action sur le tonus vagal

À côté de ces effets cardiaques directs, l'inhibition par les digitaliques de l'ATPase Na K au niveau des cellules des baro-récepteurs aortiques et carotidiens les sensibilise à la pression artérielle, d'où une plus grande stimulation pour un même niveau de pression artérielle aboutissant à une inhibition du tonus sympathique et une augmentation du tonus vagal. Ces effets se traduisent par un ralentissement de la fréquence cardiaque et de la conduction auriculo-ventriculaire.

2. Action Extra-Cardiaque

a. Action sur le Rein

L'effet diurétique (qui a été historiquement le premier connu) répond à deux mécanismes :

- un mécanisme indirect correspondant à l'amélioration de l'hémodynamique
- un mécanisme direct par le blocage de la pompe Na+/K+ ATPase au niveau du tubule rénal qui bloque la réabsorption tubulaire de sodium.

b. Action sur les vaisseaux

Chez le sujet sain, les digitaliques entrainent une vasoconstriction artérielle et veineuse. Chez le sujet insuffisant cardiaque, on retrouve au contraire une vasodilatation qui serait due à la levée du tonus adrénergique et à l'augmentation du tonus vagal (cf. supra : action sur le tonus vagal)

c. Action sur le système nerveux central

Ils ont une action sur le cortex visuel et sur l'area postrema qui ne devient habituellement symptomatique qu'à dose toxique (cf. partie Toxicologique)

IV. Les plantes contenant des hétérosides cardiotoniques (14)(7)

A. Les Digitales

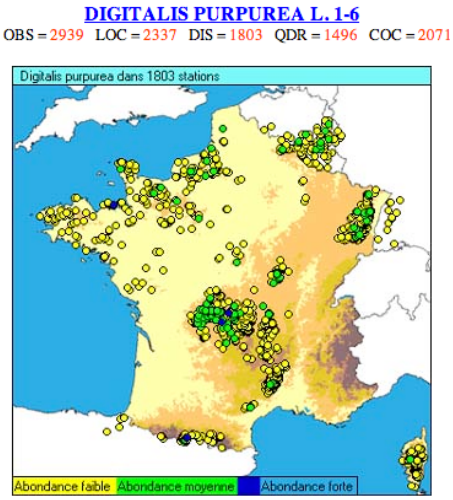
1. DIGITALE POURPRE

Digitalis purpurea L.

(15)(16)

Famille des scrophulariacées

Autres noms : grande digitale, digitale pourprée, doigtier, gant de bergère, gant de notre dame, gantelée, gantière



a. Répartition :

originaire et très présente en Europe (occidentale et centrale), du Portugal et la Sardaigne jusqu'au sud de la Suède. Elle est rare sur le pourtour méditerranéen. Implantée dans divers pays de latitudes identiques. En France on la trouve largement en en Alsace Lorraine, en Normandie, ainsi que dans le Massif central.

b. Habitat :

Sols siliceux, humides et mi-ombragés. Elle pousse en colonies sur les bords des routes, les clairières, les champs en friche.

c. Description :

Plante herbacée de 60 à 180 cm. Facilement reconnaissable à sa tige florale dressée qui porte sur toute sa longueur des clochettes pendantes, à la forme caractéristique en doigt de gant (d'où son nom), pourpres marquées de taches rouges sur fond blanc. La taille des fleurs se réduisant vers le sommet donne à la tige florale l'allure d'une fusée. Les feuilles sont larges, duveteuses sur la face inférieure sur laquelle les nervures sont marquées. Leur goût est amer et dissuasif.

d. Particularité :

Plante bisannuelle, son cycle est de deux ans, avec la première année la production d'une rosette de feuilles qui va disparaître l'hiver venu ; la deuxième année seulement apparaissent les fleurs.

e. Confusions possibles :

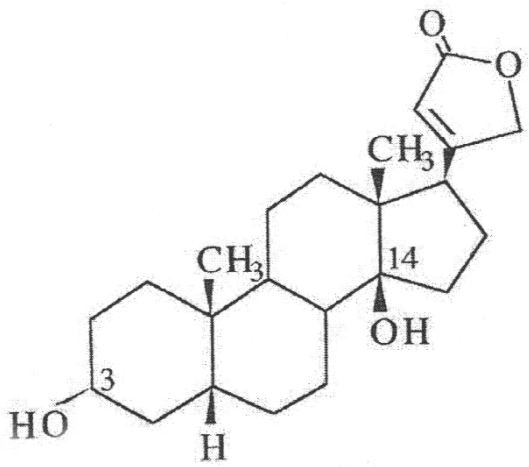
Les confusions ne portent que sur les feuilles parfois prises pour celles de la bourrache (*Borago Officinalis*) ou de la consoude (*Symphitum*) qui s'en rapproche par l'habitat, la présentation en rosette au printemps et l'aspect duveteux (toutefois râpeux pour la consoude et piquant pour la bourrache).

f. Principes actifs :

(17)(9)(18)

Les hétérosides de la digitale pourpre sont classés en 3 groupes, caractérisés par leur génine :

• Le groupe A où la génine est la digitoxigénine (3ß,14ß-dihydroxylée)

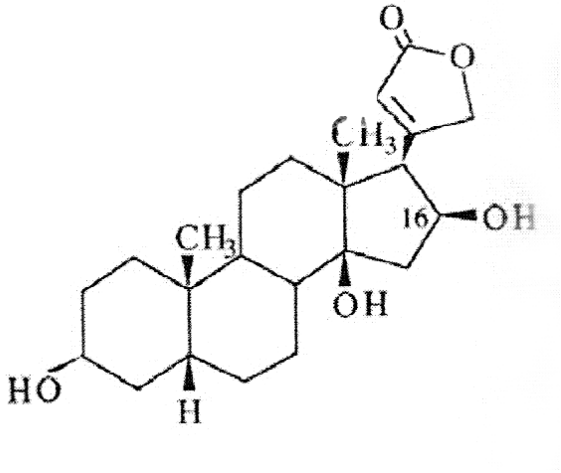


La Digitoxigénine

L'hétéroside primaire est le purpuréaglucoside A, l'hétéroside secondaire est la digitoxine (ou digitoxoside) également connue sous le nom de digitaline.

En dérivent également le digiproside (D-fucosyl-digitoxigénine), l'odoroside (D-digitalosyl-digitoxigénine), et quelques autres, très minoritaires.

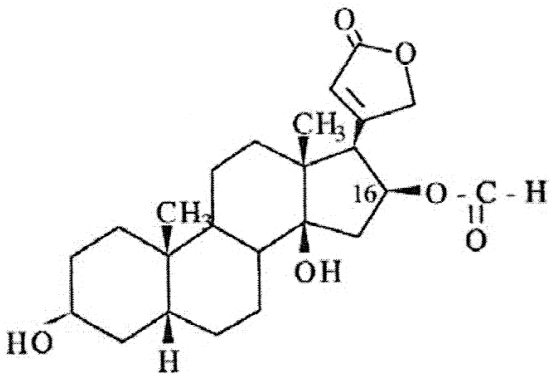
• Le Groupe B1 (ou B) où la génine est la gitoxigénine (3ß, 14ß, 16ß-trihydroxylée).



La Gitoxigénine

L'hétéroside primaire est le purpuréaglucoside B, l'hétéroside secondaire est la gitoxine. En dérive également le strospéside (D-digitalosyl-gitoxigénine), très minoritaire.

• Le groupe B2 (ou E) où la génine est la gitaloxigénine (16-formyl-gitoxigenine)



La Gitaloxigénine

L'hétéroside primaire est le purpuréaglucoside E ou glucogitaloxine, l'hétéroside secondaire est la gitaloxine

La gitaloxine semble être le principal principe actif du thé à la digitale (« foxglove tea ») de Withering(10), du fait de son abondance relativement constante dans la plante et sa grande hydrosolubilité. La digitoxine est habituellement présente dans des proportions

comparables, mais sa faible hydrosolubilité la rend nettement moins présente dans les décoctions et infusions aqueuses.

g. Parties toxiques :

Toute la plante

h. Quantité toxique :

Des symptômes sévères ont été décrits après la consommation d'une dizaine de feuilles. Valnet(19) évoque la présence d'1 mg de digitoxine dans 0,40 g de feuilles.

i. Usage populaire :

La toxicité de la plante est bien connue et redoutée, et malgré sa réputation de « tonique du cœur », aucun usage populaire autre qu'anecdotique n'en est fait.

2. DIGITALE LAINEUSE

Digitalis lanata Ehrh.

Se distingue de la digitale pourpre par son aspect plus duveteux.
Exploitée par l'industrie pharmaceutique, on tire de ses feuilles digoxine et digitoxine.

a. Principes actifs :

(17)(9)(20)

Les hétérosides de la digitale laineuse sont classés en 5 groupes, dont les 3 premiers correspondent à ceux présents dans la digitale pourpre, caractérisés par leur génine.

• Le groupe A où la génine est la digitoxigénine (3ß,14ß-dihydroxylée)

Schéma : Cf. Digitale Pourpre

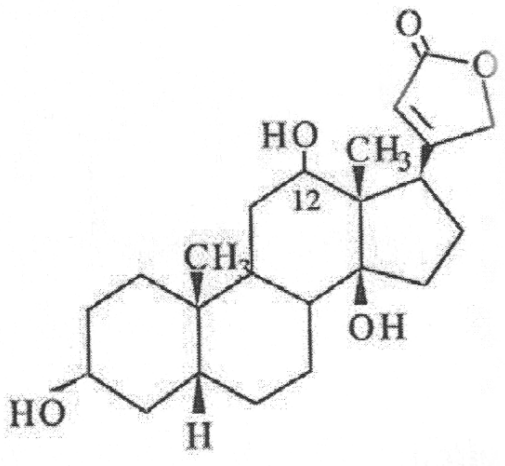
L'hétéroside primaire est le Lanatoside A, qui par hydrolyse par la ß-glucosidase conduit a des hétérosides acétylés : l'α-acetyldigitoxine, acétylée sur l'OH en C-3 et la ß-acetyldigitoxine, sur l'OH en C-4.

• Le Groupe B1 (ou B) où la génine est la gitoxigénine (3ß, 14ß, 16ß-trihydroxylée).

• Le groupe B2 (ou E) où la génine est la gitaloxigénine (16-formyl-gitoxigenine)

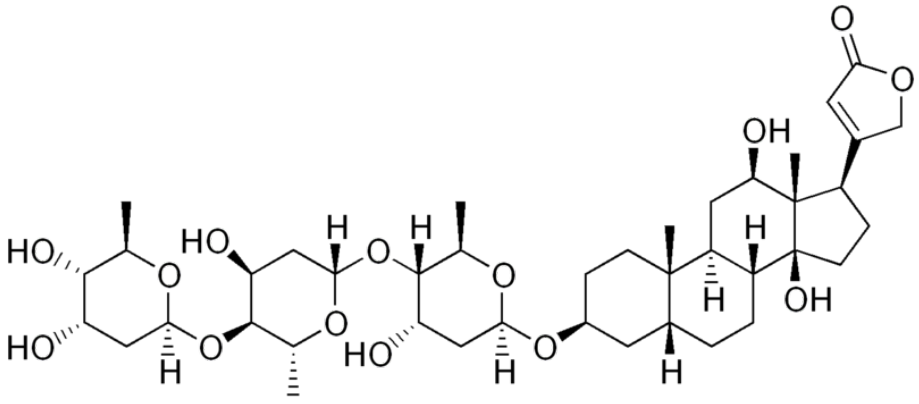
• Le groupe C où la génine est la digoxigénine (3ß, 12ß, 14ß-trihydroxylée)

C'est le groupe majoritaire.



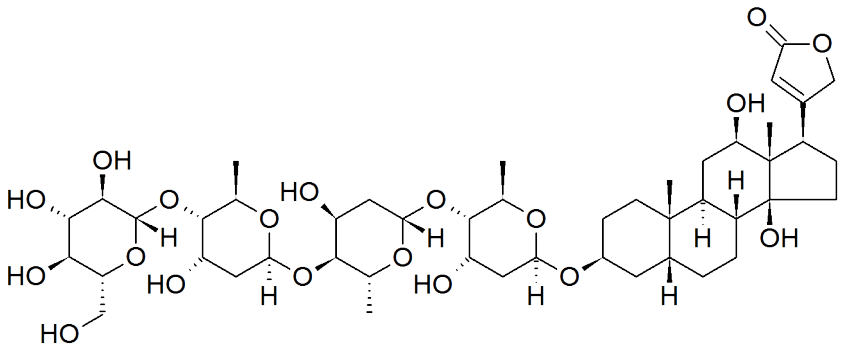
La digoxigenine

L'hétéroside primaire est le Lanatoside C, l'hétérose secondaire est l'acetyldigoxine dont l'hydrolyse alcaline conduit à la **digoxine.**



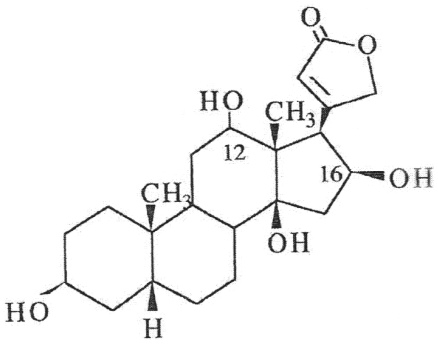
La digoxine

Un autre dérivé du Lanatoside C est le désacétyl-lanatoside C (ou Deslanoside), utilisé également en thérapeutique (commercialisé en France sous le nom commercial « Cedilanide® » jusqu'en 2000)



Le deslanoside

• Le groupe D, peu important quantitativement, où la génine est la diginatigénine (3ß, 12ß, 14ß, 16ß-tetrahydroxylée)



la diginatigénine

3.DIGITALE À GRANDES FLEURS

Digitalis grandifolia

= *Digitalis ambigua*

a. <u>Habitat :</u>

Zone montagneuse, surtout les Alpes, sur les sols siliceux, en terrains mi-ombragés.

b. <u>Description :</u>

On la distingue de la digitale pourpre par la couleur de ses fleurs jaune pâle présentant des petites taches brunes. Ses feuilles sont un peu plus étroites et moins duveteuses ; elles s'insèrent directement sur la tige duveteuse, de façon alternative, leur bord est finement denté.

c. <u>Remarques :</u>

Digitales à grandes fleurs, pourpres et jaunes peuvent former des hybrides dont les caractères sont alors communs aux deux parents.

d. Toxicité :

Peu décrite, sa chimie semble proche de celle de la digitale pourpre. Il convient de considérer la considérer comme tout aussi dangereuse.

e. Usage populaire :

aucun.

4. DIGITALE JAUNE

Digitalis lutea L.

Digitale à petites fleurs, petite digitale.

a. Répartition :

Dans presque toute la France, plus rare dans l'ouest.

b. Habitat :

Bois clairs et coteaux pierreux, plutôt sur sol calcaire.

c. Description :

Plante herbacée vivace plus petite que la digitale pourpre (40 à 90 cm). Le long de sa tige dressée s'étalent des feuilles étroites légèrement dentées sur les bords, peu nervurées et non duveteuses. Les fleurs sont plus petites, plus étroites, toujours pendantes, mais réparties tout autour de l'axe. Elles sont blanches jaunâtres.

d. Toxicité :

Également peu décrite, on considère qu'elle est plus riche en hétérosides cardiotoniques que la digitale pourpre et qu'elle est 2 ou 3 fois plus toxique que cette dernière.

e. Usage populaire :

Aucun.

5. AUTRES DIGITALES

Digitalis micrantha

Digitalis obscura

B. Le Laurier Rose

LAURIER ROSE

Nerium oleander L.

(21)

Famille des apocynacées

Autres noms : oléandre, nérion, rosage, laurelle

1. Répartition géographique:

Originaire du Proche-Orient, on la retrouve dans le monde entier dans les régions à climat méditerranéen (Californie, Australie, etc.).

2. Habitat :

Spontané sur les bords des eaux du Var et des Alpes-Maritimes, le laurier rose et surtout cultivé à des fins ornementales. On le trouve en pleine terre dans le sud de la France et il est de plus en plus répandu dans les haies ou en bac sur tout le reste du territoire.

3. Description :

Arbrisseau à rameaux dressés de 1 à 4 mètres.

Ses feuilles longues et fines sont disposées par deux ou en petit bouquet serré. Elles sont dures et lisses, persistantes. Leurs nervures secondaires sont nombreuses et très serrées.

Souvent identifiable par ses grandes fleurs roses à 5 pétales étalés, disposées en bouquet à l'extrémité des rameaux.

Remarques :

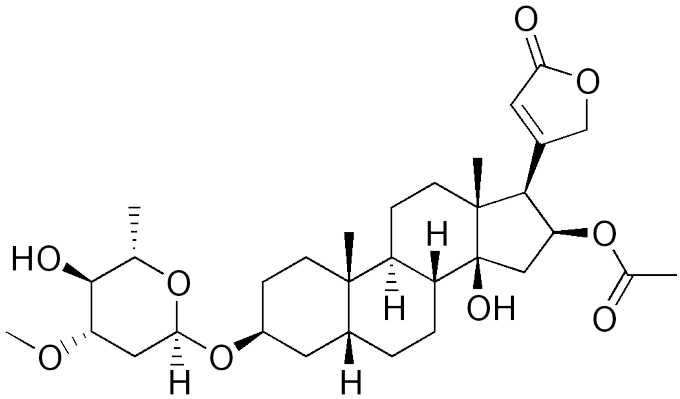
- son nom « oleander » provient de la ressemblance de ses feuilles avec celles de l'olivier « olea »
- il existe de nombreux cultivars à fleurs simples ou doubles, et à pétales allant du blanc au rouge en passant par le jaune

4. Confusions possibles :

Les feuilles isolées pourraient être confondues avec celles de l'eucalyptus ou celle du laurier vrai. La présence des fleurs, la répartition des feuilles sur la tige et le port général de la plante évitent cette confusion.

5. Principes actifs :

Les hétérosides du laurier rose sont des cardénolides. Le constituant majoritaire est l'oléandrine (3-0-α-L-oléandrosyl-16-acetylgitoxigénine)



L'oléandrine

Mais elle contient aussi d'autres hétérosides cardiotoniques, comme l'oléandroside, l'oléandrose, l'oleandrigénine, la glucosyloleandrine, le gentiobiosyl oleandrine, le nerigoside, etc.

6. Parties toxiques :

Toute la plante est toxique.

7. Quantité toxique :

Elle est difficile à définir, car les données rarement complètes sont d'interprétation délicate. D'après Mack (1984) « one leaf can kill an adult »(22) cependant 1 seul cas soutient cette thèse, et il s'agit seulement d'une suspicion. Le peu de données fiables rapportent des symptômes pour l'absorption d'une ou deux feuilles ; des symptômes sévères pour 6 ou 7 feuilles (23) et un cas mortel pour l'équivalent d'une quinzaine de feuilles(24).

8. Usage populaire et médicinal :

- les feuilles réduites en poudre ou en extrait fluide étaient autrefois utilisées à des fins médicinales (en bain de bouche contre les abcès et les maux de dents, en application locale sur les verrues et les lésions de la gale)
- l'industrie pharmaceutique en tirait et commercialisait l'oléandrine aujourd'hui abandonnée
- son utilisation à visée suicidaire n'est pas exceptionnelle, son emploi à ce dessein est même décrit dans des « guides du suicide » (sic), tel que l'on peut les trouver sur internet.(25)(26)

C. Le Muguet

MUGUET

Convallaria majalis

Famille des liliacées

(27)(7)(28)

Autres noms : muguet de mai, clochette des bois, grillet, larmes de sainte Marie, lis des vallées

1. Répartition géographique :

Europe, Asie occidentale et boréale, Amérique septentrionale. Dans toute la France sauf en région méditerranéenne.

2. Habitat :

Spontané dans les bois couverts, parfois planté dans les jardins dans un but ornemental.

3. Description :

Petite plante herbacée d'environ 15 cm, groupées en colonie, se propageant par rhizomes fins et peu profonds.

Chaque pied possède deux feuilles ovales et longues, pointues, marquées par de nombreuses nervures secondaires fines et parallèles.

Caractérisée par une hampe (tige) fleurie est courbée du côté où elle porte les fleurs (4 à 9): petites clochettes blanches à 6 dents, très odorantes.

En juillet, les fleurs laissent place à des fruits rouges sphériques de la taille d'un pois.

4. Confusion possible :

Il est rapporté plusieurs cas de confusion entre les rhizomes(29) ou les feuilles (30) du muguet et ceux comestibles d'une autre liliacée (*Allium tricoccum Ait.,* connu sous le nom d'« ail des bois » ou « oignon sauvage ») ayant donnés lieu à une intoxication massive.

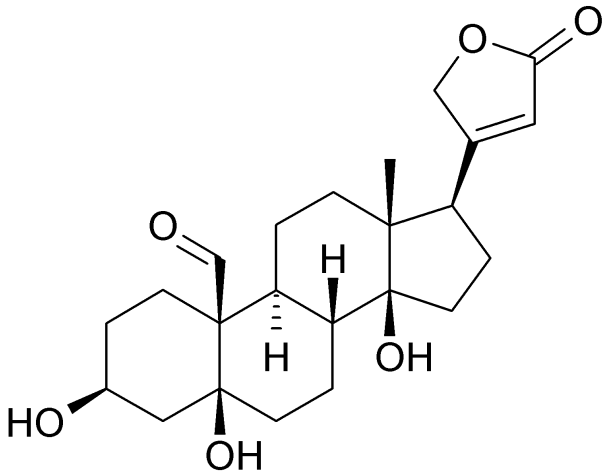
5. Principes actifs :

(9)(31)

Près de 40 hétérosides construits sur une dizaine de génines, la composition dépendant fortement de l'origine géographique.

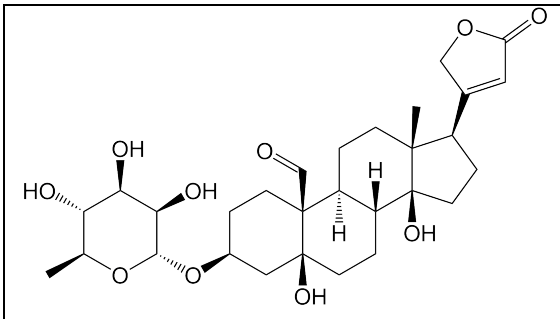
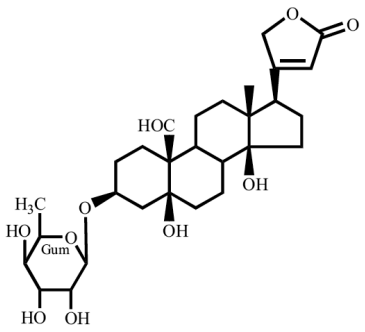
Les principaux hétérosides ont une génine hydroxylée en C-5ß dont le méthyle angulaire en C-10 peut être :

- oxydé en aldéhyde : la K-Strophantidine

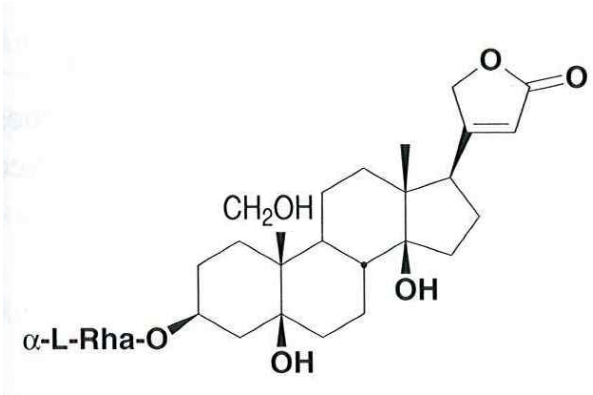


K-Strophanthidine

Dont dérive le convalloside (4 à 24 % des hétérosides du muguet), la convallatoxine (4 à 40 %) et la desglucocheirotoxine (3 à 15 %).

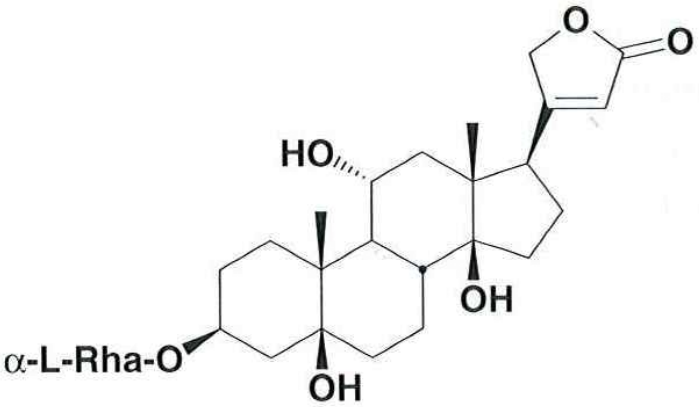
	
Convallatoxine	Desglucocheirotoxine

• oxydé en hydroxyméthyle : hétéroside, le Convallatoxol (10 à 20 %).



Le convallatoxol

• non fonctionnalisé : hétéroside Lokundjoside (1 à 25 %) –à génine hydroxylée en C-11α-.



Le Lokundjoside

6. Parties toxiques :

Presque toutes les parties sont toxiques, la fleur et les graines sont les plus concentrées en principe actif. La pulpe du fruit en serait elle quasiment dépourvue.

7. Quantité toxique :

Inconnue. La majorité des ingestions accidentelles restent asymptomatiques. Une intoxication massive peut faire apparaître des signes d'intoxication digitalique.

8. Usage populaire :

Négligé par l'industrie pharmaceutique, en dehors du rituel du 1er mai, le muguet n'est pas utilisé. Il apparaît (fort heureusement exceptionnellement) dans les guides d'automédication par les plantes, à visée tonicardiaque.

D. Le Laurier Jaune

THEVETIA PERUVIANA

Thevetia peruviana K.

= *Cerbera thevetia Linn*

= *Cascabela peruviana Rafin.*

Famille des apocinacées

(32)

Autres noms : oléandre jaune, ahouaï, bois à lait, laurier rose-jaune, laurier jaune

1. Origine :

Amérique tropicale

2. Répartition géographique :

Région chaude d'Amérique et d'Asie, on le trouve quelquefois dans les jardineries en France, où on peut le cultiver en bac et en le tenant à l'écart du froid

3. Habitat :

Sol fertile et bien drainé, dans une atmosphère humide et chaude

4. Description :

Arbuste pouvant atteindre 1,5 m en bac, 8 m en pleine terre.

Son feuillage persistant est composé de feuilles lisses et dures, longues et étroites (1 cm x 8-14 cm), alternes sur la longueur de la branche, elles se regroupent à l'extrémité du rameau.
Les fleurs sont présentes du printemps à l'automne. Leur grande corolle jaune or en forme d'entonnoir et composée de 5 pétales qui se chevauchent l'un l'autre. Elles sont isolées, ou groupées à l'extrémité des rameaux.
Les fleurs laissent placent à de gros fruits (4 cm), triangulaires, à noyau.

Remarque : *thevetia* provient du nom de André Thévet, un moine français l'ayant décrit lors de ses voyages en Amérique (Guyane et Brésil). Son nom de « bois à lait » provient de l'aspect de son abondante sève toxique.

5. Confusion possible :

Aucune, compte tenu de sa rareté en France

6. Principes actifs :

Des thévétosides, des gentiobiosyl-thévétosides de la digitoxigénine (ex. : thévétine B), l'uzarigénin, la cannogénine, des thévétiosides

Le Thevetia contient également des saponosides pouvant favoriser l'absorption digestive des hétérosides cardiotoniques.

Par ailleurs, sa sève contient du latex qui est un irritant.

7. Parties toxiques :

Toutes les parties sont considérées comme toxique. La sève doit sa toxicité à la présence de latex irritant.

8. Quantité toxique :

La consommation de faibles quantités (une à deux graines) semble avoir pu occasionner la mort de certains patients.

9. Usage populaire et médicinal :

- insecticide (33)
- utilisé comme tonicardiaque dans les années 1930
- entre parfois dans la composition de potions hallucinogènes traditionnellement utilisées en Amérique du sud
- toujours utilisé dans des remèdes traditionnels en Asie (voie orale et cutanée) avec de nombreux cas d'intoxications rapportés
- utilisé à des fins suicidaires dans certains pays (Inde, Sri Lanka) où il est répandu et sa toxicité connue

E. La Scille Maritime

SCILLES

Urginea maritima (L.) Baker

= Scilla maritima L.

= Urginez scilla Steinh.

= Drimia maritima (L.) Stearn.

(34)

Famille des liliacées

Autres noms : scille officinale, scille marine, squille, urginée fausse Scille, charpentaire, oignon marin

La scille faisait l'objet d'une monographie à la 8ème édition de la pharmacopée française.

1. Répartition géographique :

En France seulement sur les rivages méditerranéen. Régions chaudes d'Europe (pourtour méditerranéen), d'Afrique et d'Asie.

2. Habitat :

Rivage sablonneux.

3. Description :

plante herbacée vivace de 1 m environ, caractérisé par un gros bulbe affleurant le sol, pouvant atteindre 2 kg et 20 cm de diamètre.

En automne, de longues feuilles dressées prennent naissance directement sur le bulbe, elles peuvent mesurer jusqu'à 30 cm. Elles fanent avant la floraison en août-septembre.

La tige fleurie (environ 1 m) porte à son extrémité une grappe de petites fleurs blanches à corolle en étoile.

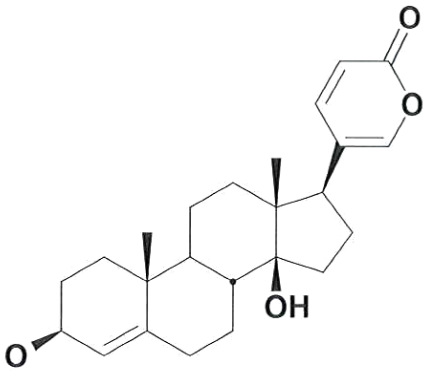
Remarque :
- à cause de sa ressemblance avec celles-ci, le nom de « scille » est emprunté aux plantes de la famille des scilles, à laquelle elle n'appartient cependant pas.
- la distinction souvent faite : scille rouge et blanche, est insuffisante pour distinguer les différentes espèces beaucoup plus nombreuses.

4. Confusion possible :

Les scilles véritables (du genre *Scilla*)

5. Principe actif :

Les hétérosides de la scille sont des bufadiénolides dérivés principalement de la scillarigénine (glucoscillarène A et scillarène A). (Selon Kopp (35), 9 autres génines y sont retrouvés)



La scillarigenine

Ou de son dérivé hydroxylé en C-11ß, la scilliphaeosidine (scillaphaeoside et glucoscillaphaeoside)

Par hydrolyse enzymatique, le scillarène A perd une molécule de glucose pour conduire à la proscillaridine A (14-hydroxy-3 bêta-(rhamnosyloxy)bufa-4,20,22-triénolide) qui était utilisée en thérapeutique en France jusqu'en 1991 (commercialisé sous le nom « Proscillaridine® »)

6. Parties toxiques :

Toute la plante, surtout le bulbe

7. Quantité toxique :

Imprécise ; probablement faible

8. Usage populaire et médicinal :

- tonicardiaque autrefois : l'industrie pharmaceutique tirait de la scille la proscillaridine A, utilisé jusqu'il y a peu dans certaines préparations.
- était encore récemment utilisé dans des raticides commerciaux.
- ailleurs, elle reste utilisée dans des remèdes traditionnels où elle est source d'intoxications.

F. Autres

STROPHANTE

Strophantus gratus

Famille des apocinacées

Autres noms : strophantus glabre du Gabon, fleur tire-bouchon, roupelia, roupellina, laurier grimpant d'Afrique

Répartition géographique : comme la majorité des apocinacées, on trouve le strophantus dans les régions intertropicales, surtout en Afrique de l'Ouest et centrale.

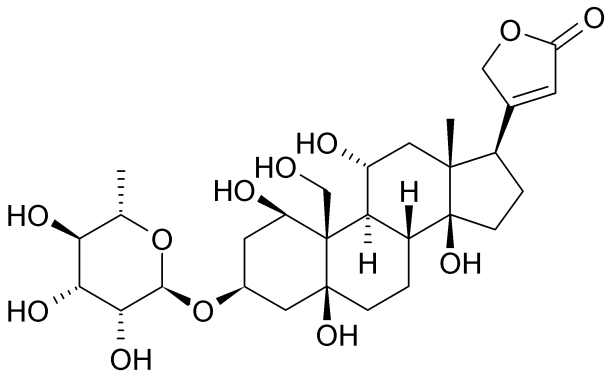
Habitat : les sols fertiles bien drainés jouissants d'une bonne exposition solaire.

Description : arbuste ressemblant au laurier rose, mais rare en France.
On le distingue de ce dernier, par de plus larges feuilles. Comme le laurier rose, ses fleurs rose pâle sont grandes et réunies à l'extrémité des rameaux, mais leurs étamines rassemblées en couronne, ont un aspect gaufré et crochu et tombent ensuite en de longues lanières vrillées (« en tire-bouchon »).
Leur curieux fruit est composé de 2 parties éclatant à maturité pour disperser les graines.

Confusion possible : le laurier rose

Principes actifs :

Principalement la G-Strophantine (ou Ouabaïne)



La Ouabaïne

Parties toxiques :

Toutes

Quantité toxique :

Inconnue

Usage populaire et médical :

- chez certaines tribus africaines, les graines servaient (et serviraient encore) de poison pour enduire les flèches (36)
- réputé tonicardiaque, probablement toujours utilisé dans les remèdes traditionnels.

HELLÉBORE NOIR

Helleborus niger

Famille des renonculacées

Autres noms :

Ellebore, noire, rose de Noël, herbe de feu,

herbe aux fous, rose de carême, rose noire

1. Répartition Géographique

Originaire d'Europe occidentale, centrale et d'Asie mineure. On la rencontre à l'état spontané dans les bois de feuillus, sur terrain montagneux et calcaire, de moyenne altitude. On la rencontre aussi dans les parcs et jardins.

2. Description :

Plante herbacée vivace à rhizome noirâtre, d'environ 30 cm, à floraison hivernale (novembre-mars/avril) et d'aspect buissonnant.

Les feuilles persistantes, dures et luisantes sont découpées en 5 à 9 lobes longs, pointus, à bord denté.

Les fleurs sont grandes, solitaires, composées de 5 (faux) pétales blancs, virant progressivement au rose plus ou moins soutenu.

Les fruits sont des follicules (5 à 7 par fleur) pourvus d'un bec, et contenant plusieurs graines brunes.

3. Principes actifs :

Glucosides cardiotoniques : l'helléborine, l'helléboréïne…
saponosides, huile volatile, résine, alcaloïdes

4. Parties toxiques

Toute la plante est considérée comme toxique.

5. Usage populaire

Elle garde la réputation d'avoir été utilisée pour certains remèdes traditionnels, mais leurs indications varient selon les sources (plaie, migraine, abortif, insuffisance cardiaque ?).

ADONIS DE PRINTEMPS
Adonis vernalis L.

Famille des renonculacées
Autre noms : adonide printanière, œil de boeuf

1. Répartition géographique

Sud–est de l'Europe, jusqu'en Russie. En France, on la trouve à l'étage montagnard, sur les sols secs et ensoleillés, et en Alsace.

2. Description

Plante herbacée vivace d'environ 30 cm de haut.

Les feuilles très nombreuses sont fines et linéaires, ressemblant à de petites aiguilles très souples, placées à l'horizontal, tout autour des tiges dressées portant chacune une fleur à son extrémité.

Les fleurs (mai-juin) sont grandes, composées de 10 à 15 pétales jaunes, longs et pointus. Les fruits secs sont ovoïdes, croches et hérissés.

Remarque : espèce protégée, menacée de disparition.

3. Principes actifs :

adonidosine et adonivernoside.

4. Parties toxiques :

toute la plante, surtout les feuilles.

5. Utilisation médicale :

L'industrie pharmaceutique en tire teintures mères et produits homéopathiques.

Deuxième Partie :

L'intoxication par les hétérosides cardiotoniques

I. Epidémiologie

A. Généralités

L'intoxication par les plantes est d'une manière générale peu fréquente et dans la grande majorité des cas d'une gravité modérée à inexistante.

Elle correspond en grande partie à des intoxications involontaires par des enfants d'âge jeune, qui sont habituellement d'une gravité inexistante à modérée, du fait principalement de la faible quantité ingérée.

Mais de la même manière que les médicaments cardiotropes, les plantes contenant des hétérosides cardiotoniques font l'objet d'un nombre relativement restreint d'intoxications, mais leur gravité est nettement supérieure à la moyenne.

Avant l'apparition du traitement par fragments Fab, la mortalité des intoxications digitaliques sévères était de l'ordre de 20 %, elle est actuellement d'environ 7 %.

Ces intoxications graves par les plantes contenant des hétérosides cardiotoniques surviennent presque exclusivement dans un contexte de tentative de suicide ou de confusion avec une autre espèce botanique.

B. En France

En 2006, les centres antipoison et de toxicovigilance français recensent 6200 intoxications par les plantes (dont 5875 accidentelles), ce qui représente 4,8 % des intoxications rapportées aux CAPTV. Il n'y a pas de décès répertorié sur cette période.(37)

En ce qui concerne les intoxications digitaliques, sur la période 2000-2009, la base de données BNCI (Base Nationale de Cas d'Intoxications) révèle les données suivantes.

On relève 4823 cas d'intoxication dont 1505 sont d'origine médicamenteuse et 3327 dues aux plantes. Une grande majorité de ces intoxications sont accidentelles (4092, soit 84,8 %)

313 ont nécessité une hospitalisation en Unité de Soins Intensifs où en Réanimation, 56 sont décédés. 262 ont bénéficié d'un traitement antidotique par fragments Fab.

	Nb Cas	Réa/USI	Dont Suicide	Décès
Médicaments	1505	290	120	55
Laurier Rose	1589	13	11	1
Digitales	149	8	4	0
Muguet	1579	2	1	0
Scille	5	0	0	0

On note une prédominance de l'intention suicidaire dans les cas graves d'intoxication d'origine végétale (69,5 %)

Parmi les cas graves sans volonté suicidaire, on retrouve :

- pour le laurier rose, 1 cas accidentel et 1 cas d'intoxication volontaire non suicidaire.
- pour la digitale, 2 cas alimentaires (probable confusion), 1 cas d'intoxication volontaire indéterminé et 1 cas dont les circonstances sont complètement indéterminées.
- pour le muguet, 1 cas accidentel.

C. Aux États-Unis

Données issues de l'association américaine des centres antipoison(38), centralisées par le NPDS (National Poison Data System).

Tout d'abord, on constate que les intoxications par les plantes contenant des hétérosides cardiotoniques représentent environ un tiers des intoxications digitaliques rapportées (en 2008, 2632 intoxications d'origine médicamenteuses et 1494 d'origine végétale)

Les intoxications médicamenteuses sont plus souvent graves, avec en 2008, 115 cas de gravité majeure (Cf infra. Légende du tableau) et 17 décès contre 1 seul cas de gravité majeure et aucun décès pour les végétaux.

Pour cette même année, 627 cas ont bénéficié de l'administration de traitement spécifique par fragments Fab.

Statistiques de l'Association Américaine des Centres Anti-Poison (American Association of Poison Control Centers) concernant les intoxications par les plantes contenant des héterosides cardiotoniques, de 1983 à 2008

ANNÉE	CAS SIGNALÉS	AGE			CAUSE				Traités en unité de soin	CONSEQUENCES				
		<6	6-19	>19	Non Intentionelle	Intentionelle	Autre	Effet Indésirable		Aucune	Mineure	Modérée	Majeure	Décès
2008	1494	843	256	283	1381	47	8	11	218	415	91	17	1	0
2007	1402	788	229	277	1279	68	3	20	194	374	81	25	7	0
2006	1405	792	234	279	1270	66	1	16	204	375	81	32	2	0
2005	1430	822	237	362	1323	82	3	22	263	426	107	23	3	0
2004	1461	849	253	349	1356	87	4	7	243	440	113	23	1	0
2003	1471	845	281	340	1372	80	2	14	210	440	100	22	4	0
2002	2054	1292	373	381	1946	87	3	16	282	578	129	35	2	0
2001	2566	1720	424	412	2462	89	3	9	272	795	141	25	2	0
2000	2297	1589	345	355	2179	96	5	15	269	737	116	18	6	0
1999	2498	1784	365	318	2389	84	3	19	348	981	134	28	3	0
1998	2553	1825	385	305	2464	74	4	10	329	1047	137	24	2	1
1997	2939	2045	457	400	2812	104	5	17	402	1193	181	38	1	0
1996	2667	1852	445	282	2547	100	0	18	442	1087	194	28	1	0
1995	2437	1713	421	228	2325	94	2	15	362	1054	176	28	2	0
1994	2564	1834	364	235	2474	73	4	9	537	1068	208	18	3	0
1993	2388	1771	328	174	2302	74	2	7	469	1069	202	19	1	0
1992	2937	2221	374	327	2844	84		4	588	1334	286	16	2	0
1991	2824	2161	371	275	2742	69		10	502	1331	249	20	1	0
1990	2767	2093	352	316	2697	68		6	502	1413	235	14	0	0
1989	2339	1742	331	242	2266	63		3	490	1248	226	26	3	0
1988	2438	1897	273	251	2369	59		6	530	1510	217	24	1	0
1987	2095	1599	263	224	2051	39		3	325	1351	179	17	2	0
1986	2097	1627	252	200	2051	35		4	352	1356	163	24	4	0
1985	1944	1523	210	179	1904	35		0	397	1202	158	20	1	0
1984	1617	1293	146	141	1576	27		3	369	960	136		4	0
1983	591	446	51	24	537	7		1	160	NC	NC	NC	NC	0

Légende du tableau (page précédente)

Aucune conséquence : Le patient n'a pas développé de signe ou symptôme consécutif à l'intoxication.

Conséquences mineures : le patient a présenté quelques signes ou symptômes consécutifs à l'exposition mais ils ont été bénins et résolus rapidement sans invalidité résiduelle. Souvent limitée à la peau ou aux muqueuses (par exemple, symptômes gastro-intestinaux banals, somnolence, irritation de la peau, brulure du premier degré, une tachycardie sinusale sans hypotension ou une toux passagère).

Conséquences modérées : Le patient présentait des signes ou des symptômes à la suite de l'exposition qui ont été plus prononcés, plus prolongés, ou de nature plus systémique que ci-dessus. Habituellement, un traitement a été indiqué. Les symptômes ne sont pas mortels, et le patient n'avait pas d'incapacité résiduelle (par exemple, des perturbations acido-basiques, une forte fièvre, une désorientation, une hypotension qui a rapidement répondu au traitement)

Conséquences majeures : Le patient présentait des signes ou des symptômes à la suite de l'exposition qui ont mis sa vie en danger ou ont entraîné des séquelles (par exemple, crises comitiales répétées ou état de mal épileptique, troubles respiratoires nécessitant une intubation, tachycardie ventriculaire avec hypotension, arrêt cardiaque ou arrêt respiratoire, une sténose de l'œsophage, ou une coagulation intravasculaire disséminée).

Décès : Le patient meurt des suites de l'intoxication ou de ses complications directes.

Analyse des statistiques.

On retrouve un seul cas de décès recensé sur la période 1983-2008. Peu d'informations sur les circonstances, il s'agit d'un patient d'une soixantaine d'années, s'étant administré par voie parentérale des extraits d'«oleander » (probablement du laurier rose –*Nerium Oleander*-) à visée suicidaire.

En moyenne, on note que (comme dans la plupart des intoxications par les plantes) les jeunes enfants sont de loin les plus concernés (71,96 %), les adultes étant les moins représentés (13,22 %)

Les circonstances de l'intoxication sont très majoritairement non intentionnelles. (95,73 %)

On note une nette diminution de cas signalés à partir de 2003 : 2422 cas par an en moyenne (écart-type = 348,4) de 1984 à 2002, contre 1444 (écart-type = 37,4) de 2003 à 2008. L'analyse des données fournies ne permet pas d'expliquer cette variation brutale, suivie d'une stagnation. N'étant pas fait mention de phénomène pouvant influencer de manière importante et durable la survenue de telles intoxications (campagne d'information importante par exemple), on peut raisonnablement présumer d'un changement de méthodologie de recueil des données.

D. Reste du monde

À noter le cas particulier du Sri Lanka où le suicide de 2 jeunes femmes en 1980 par l'ingestion de graines de Laurier Jaune (*T. Peruviana*) a été largement rapporté dans les médias locaux. Depuis, la pratique est devenue si populaire que le nombre de cas admis à l'hôpital de Jaffna passa de zéro en 1979 à 103 en 1983.
La pratique n'a pas cessé de se rependre et c'est actuellement plusieurs milliers de cas par an qui y surviennent, dont au moins 10 % sont mortels.(39)

En Chine, on note une recrudescence des cas d'intoxication par la digitale pourpre par confusion avec la consoude.(40)

II. Toxicocinétique (41)(42)

S'ils jouissent d'une grande homogénéité de structure, les hétérosides cardiotoniques ont a contrario une grande diversité toxicocinétique.

Nous traiterons donc pour chaque phase les généralités communes à tous les digitaliques, puis nous détaillerons les spécificités de deux molécules bien connues pour leur usage pharmacologique, la digoxine et la digitoxine, dont les caractéristiques toxicocinétiques respectives sont assez représentatives de la diversité présente au sein de cette famille moléculaire.

Un tableau synthétique reprenant les principaux digitaliques décrits dans la littérature suivra.

A. Absorption

La voie de pénétration privilégiée (voire quasi exclusive) des hétérosides cardiotoniques d'origine végétale est la voie orale, bien que soient décrits en Inde plusieurs cas d'intoxications symptomatiques suite à l'application cutanée de remèdes traditionnels à base feuilles de thévétia (*T. Peruviana*)(43), de même que l'intoxication par la fumée de feu de feuilles de laurier rose(44) et l'association américaine des centres antipoison évoque un cas de décès par administration parentérale d'extrait de laurier rose(38).

Les hétérosides cardiotoniques n'étant pas ionisable, leur résorption digestive s'effectue donc de manière passive.

Cette résorption dépend de l'hydroxylation de la génine et des sucres constituant la chaine osidique : plus il y a de radicaux hydroxyles (-OH), plus la molécule est hydrosoluble et donc moins elle est résorbée au niveau digestif.

A titre d'exemple, la digitoxine qui dispose d'un groupement hydroxyle sur sa génine est résorbée à presque 100 % alors que l'ouabaïne (G-Strophantine) dont la génine comporte cinq hydroxyles, n'est pas résorbée du tout au niveau digestif.

Certains digitaliques liposolubles présentent une dénaturation par les sucs gastriques qui limitent leur résorption digestive (par exemple la proscillaridine)

Par contre, leur résorption digestive peut être accélérée par la présence concomitante de saponosides (dans les digitales par exemple)

1. La Digoxine

La résorption digestive de la digoxine est d'environ 60 à 80 % ; elle a lieu dans l'intestin grêle et dans une faible mesure dans l'estomac.

La digoxine apparaît dans le sang vers la 30ème minute et le pic plasmatique (C_{max}) se situe entre la 2ème et la 5ème heure.

Il existe une dégradation intraluminale de la digoxine en métabolites inactifs par la flore intestinale (principalement, *Eubacterium lentum,* un saprophyte anaérobie, qui l'inactive par réduction du cycle lactonique insaturé). Ceci peut expliquer la survenu d'intoxication digitalique au cours d'antibiothérapies chez des patients traités par digoxine.

2. La Digitoxine

La résorption digestive de la digitoxine est voisine de 100 % de la dose ingérée, du fait de sa forte liposolubilité. Elle est rapide et la digitoxine apparaît dans le sang en quelques minutes, le pic est atteint entre 1 et 2 heures et la résorption est complète en 6 heures.

L'effet de la digitoxine débute 4 à 6 minutes après l'ingestion et il est maximal à la 9ème heure.

B. Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques se fait par l'intermédiaire de liaisons hydrophobes (la partie lipophile de l'hétéroside se fixant à la partie lipophile de l'albumine). Ces liaisons sont faibles et facilement réversibles.

Les digitaliques liposolubles passent facilement la barrière hématoencéphalique, ce qui explique les manifestations neuropsychiques de l'intoxication.

Ils passent également librement la barrière placentaire.

Ils vont se fixer au niveau des tissus fortement vascularisés (cœur, foie, rein, poumon, muscle). Cette capacité de fixation, variable selon l'endroit, serait influencée par la

concentration locale en potassium (par compétition : la baisse de la concentration locale de K+ favorise la fixation des digitaliques)(8)
La distribution au niveau du tissu adipeux dépend de la lipophilie de la molécule.

1. La Digoxine

a. Liaison protéique

La digoxine est faiblement liée aux protéines (20 à 30 %, presque exclusivement sur la sérum-albumine.
La liaison protéique de la digoxine ne constitue pas un facteur important de son comportement toxicocinétique, car seule la forme libre est active.

b. Distribution tissulaire

Elle se fixe sur la plupart des tissus et en particulier le cœur, les muscles squelettiques, les poumons, les reins et le foie.
La fixation myocardique est importante, la fixation musculaire squelettique est moindre mais revêt un caractère important pour le volume de distribution puisque le tissu musculaire peut représenter 40 % de la masse maigre.
La masse adipeuse n'intervient pas sur la distribution de la digoxine; le volume de distribution est donc corrélé à la masse maigre.

Le volume de distribution de la digoxine est de 5,61 L/kg

2. La Digitoxine

a. Liaison protéique

La digitoxine est fortement liée aux protéines (plus de 90 %), principalement sur la sérum-albumine (comme tous les digitaliques), son taux plasmatique toxique est donc nettement supérieur à celui de la digoxine (environ 10 fois : 2,5 ng/ml contre 30 ng/ml)

b. Distribution tissulaire

Du fait de sa forte affinité pour les protéines plasmatiques, la phase de distribution de la digitoxine est longue (de 4 à 10 heures)

Comme la digoxine, la digitoxine se fixe principalement au niveau du myocarde, du foie, des muscles, des poumons, du rein mais du fait de son caractère fortement liposoluble, elle va également se stocker dans le tissu adipeux.

Le volume de distribution de la digitoxine est de 0,56 L/kg

C. Métabolisme

La dégradation hépatique est variable et dépend également de la liposolubilité de la molécule.

Une partie plus ou moins importante des digitaliques (ou de leurs métabolites actifs) se retrouve donc dans la bile et peut donc être à nouveau réabsorbée et engendrer un cycle entéro-hépatique.

1. La Digoxine

Elle est essentiellement excrétée sans les urines sous forme intacte.

La plupart des patients métabolisent environ 10 % de la dose de digoxine ingérée en métabolites dont certains sont actifs.

Toutefois, 10 % de la population environ peut métaboliser jusqu'à 55 % de la dose ingérée ; par hydrolyse en bi et mono-digitoxosyldigoxigénines ou réduction en digoxigénine ; métabolites actifs (qui ne sont pas mesurés par les dosages radio-immunologiques de la digoxinémie)

2. La Digitoxine

La digitoxine est essentiellement métabolisée par les microsomes hépatiques.

Elle est d'abord hydroxylée en digoxine (environ 8 %), elle est ensuite hydrolysée, ce qui libère les molécules de digitoxoses alors que la génine subit une hydroxylation, une épimérisation et une sulfo-glycuro-conjugaison, qui aboutissent à la formation de composés cardio-inactifs.

D. Élimination

Elle est fonction du métabolisme hépatique et de l'existence ou non d'un cycle entéro-hépatique.

1. La Digoxine

Elle est essentiellement urinaire et 90 % de la dose ingérée est excrétée sous forme intacte. L'excrétion de la digoxine urinaire libre est habituellement proportionnelle au débit de filtration glomérulaire.

Sa résorption tubulaire est peu importante et elle est sécrétée activement au niveau du tubule distal (sécrétion notamment inhibée par la quinidine, la spironolactione, le triamtérène, le triméthoprime et le vérapamil)

La recirculation entéro-hépatique élimine quotidiennement par la bile 5 à 14 % de la dose ingérée. L'élimination fécale est donc faible, de l'ordre de 3 %, et se fait à 50 % sous forme de digoxine intacte et environ 25 % sous forme de métabolites actifs (principalement mono et bi-digitoxosylgénine, et digoxigénine dans une moindre mesure).

Chez le sujet sain, la demi-vie plasmatique de la digoxine est d'environ 36 heures.

La demi-vie tissulaire est d'environ 44 heures.

2. La Digitoxine

L'élimination de la digitoxine se fait par deux voies : elle est catabolisée au niveau du foie et éliminée sous forme inchangée dans les urines (8 %) et les selles (2 %).

Le cycle entéro-hépatique de la digitoxine élimine quotidiennement par la bile 6,5 à 30 % du pool corporel total de digitoxine.

Il existe de grandes variations interindividuelles de l'élimination de la digitoxine, reflétant les différences de catabolisme hépatique propre à chaque sujet. La demi-vie de la molécule varie donc de 2,5 à 16,5 jours.

E. Tableau Synthétique(24)(45)(46)

	Nbre –OH sur génine	Hydro-solubilité	Lipo-solubilité	Résorption Digestive (%)	Fixation Protéique	Métabolisme hépatique	Élimination rénale	Pic d'action (h)	½ vie d'élimination (j)
Digitoxine	1	+/_	++++	≈100	90-95	90	+	0,5-3	3-9
Acetyldigitoxine	1	+/-	++++	≈80-100	80	90	+	0,5-1	8-13
Digoxine	2	++	++	<80	20-30	10	+++	2-5	1,5
Deslanoside	2	++	+	<40	20-30	5-10	+++	Variable	<2
G-Strophantine	5	++++	0	0	0	0	++++	-	<1
Gitaloxine	1	+ /-	++++	100				3-4	4-8
Proscillaridine	1			20-40	85	90		0,5-1,5	1-2
Oléandrine	1			80-90				0,5-1	3-9
Convallatoxine	2			20	15-25				
Thevetines	1							2-7	1-4

F. Facteurs pouvant modifier la toxicocinétique

1. Facteurs physiologiques

a. L'âge

Les prématurés et les nouveaux nés (à priori pas ou peu concernés par les intoxications digitaliques non médicamenteuses), du fait de l'immaturité de leurs fonctions hépatiques et rénales, tolèrent moins de digitalique par unité de poids que les enfants plus âgés.

Les enfants de 1 mois à 2 ans quant à eux tolèrent des doses/poids plus importantes que les grands enfants et les adultes du fait d'un plus grand rapport poids du coeur / poids corporel.

Chez le sujet âgé, on observe une augmentation de la demi-vie en rapport avec la baisse de la filtration glomérulaire, ainsi qu'une diminution de la masse musculaire squelettique, ce qui augmente donc la proportion de digitalique disponible au niveau du myocarde et donc sa toxicité.

Demi-vie d'élimination en fonction de l'âge(47) :

	Digoxine	Digitoxine
Prématurés	60h	
Nouveau-nés	35-45 h	
Nourrissons	18-33 h	
Enfants	12-24 h	130 - 170 h
Adultes	40 h	150 – 170 h
Sujets âgés	60-100h	

b. La grossesse

La grossesse engendre une rétention hydrique et une augmentation du volume sanguin, ce qui augmente le volume de distribution.

c. Le poids

Le poids, et surtout la masse maigre, influe sur le volume de distribution des hétérosides cardiotonique à fixation tissulaire importante (Digoxine par exemple)

2. États pathologiques

a. L'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale majore l'intoxication aux digitalique à élimination urinaire.

Par exemple, la demi-vie de la digoxine atteint 57 heures quand la clairance de la créatinine est réduite de moitié et atteint 84 heures quand elle s'abaisse à 8 ml/min.

b. L'insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique diminue le catabolisme de la digitoxine et des autres digitaliques à métabolisme hépatique.

c. Les affections digestives

Toute cause de malabsorption intestinale peut diminuer la résorption digestive des digitaliques

d. Les dysfonctions thyroïdiennes

L'hyperthyroïdie entraine une résistance au digitaliques alors que l'hypothyroïdie entraine une hypersensibilité.

e. Les dyskaliémies

L'hypokaliémie augmente la liaison hétéroside-pompe Na/K-ATPase (compétition – cf. supra) et potentialise donc l'effet toxique des digitaliques.

L'hyperkaliémie a logiquement l'effet inverse.

f. Les dyscalcémies

L'hypercalcémie augmente la toxicité myocardique des digitaliques, l'hypocalcémie modérée a elle un rôle protecteur.

g. L'hyponatrémie

Elle diminue la fixation myocardique des digitaliques.

III. Toxicodynamie

Les digitaliques sont des toxiques fonctionnels, c'est-à-dire qu'ils n'engendrent pas de lésions organiques directes. Leurs effets semblent être liés à l'inhibition de la pompe Na+/K+ ATPase qu'ils réalisent (Cf. Mode d'action), bien que tous les mécanismes de ses actions ne soient pas encore complètement connus ou compris.

A. Action sur le système nerveux central

Les digitaliques provoquent une excitation du cortex occipital, responsable d'hallucination et d'autres troubles visuels.

B. Action sur le système nerveux autonome

Les digitaliques induisent une bradycardie pouvant être majeure, par réduction de l'activité sympathique et, dans une moindre mesure, pas l'augmentation de l'activité parasympathique au niveau sinusal.

C. Action sur le Nœud Auriculo-ventriculaire

Ils provoquent un allongement des périodes réfractaires au niveau du Nœud auriculo-ventriculaire, qui conduit à une diminution de la conduction des influx nerveux au niveau du tissu nodal (effet dromotrope négatif) et peut conduire à un bloc auriculo-ventriculaire(48)

D. Action sur l'excitabilité myocardique

Les digitaliques sont responsables de la création de foyers d'automatismes pathologiques secondaires à l'augmentation de la concentration de calcium dans les cellules baroréceptrices.(49)

IV. Tableau Clinique (50)(51)

A. Symptômes digestifs

Ce sont les manifestations les plus fréquentes (80 % des cas) et habituellement les plus précoces (de quelques minutes à quelques heures après l'intoxication).
Elles consistent principalement en des nausées (celles-ci seraient du principalement à l'action directe des hétérosides cardiotoniques sur les chémorécepteurs trigger zone de l'*area postrema* et dans une moindre mesure à l'action directe irritante sur la muqueuse digestive(52)), des vomissements ou des douleurs abdominales.

Ils peuvent se compliquer d'un infarctus mésentérique, l'hypovolémie et la vasoconstriction concourant à la baisse du débit splanchnique.

B. Symptômes neuropsychiques

Les plus fréquents sont les troubles neurosensoriels à type de dyschromatopsie (principalement une xanthopsie, vision en jaune), flou visuel, photophobie, scotomes scintillants...
On note également assez fréquemment une asthénie marquée sans baisse de la pression artérielle.
D'autres manifestations plus rares peuvent également survenir, comme des céphalées, une confusion, une agitation voire une symptomatologie délirante.

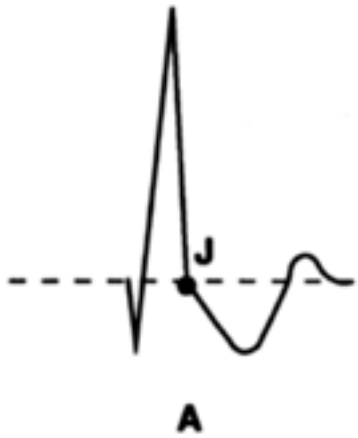
C. Signes cardio-vasculaires

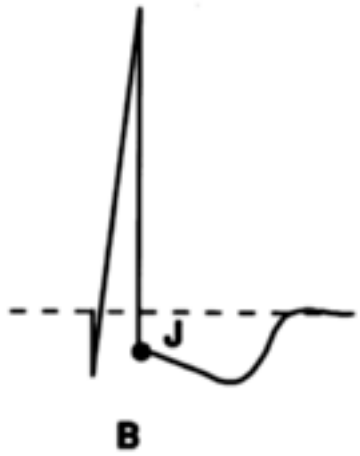
Ce sont bien évidemment les conséquences de l'intoxication qui en font toute la gravité et les risques.
Ils débutent habituellement entre la 3ème et la 6ème heure après l'intoxication.
Ils apparaissent habituellement plusieurs heures après l'intoxication, débutant le plus souvent par une bradycardie marquée.
La pression artérielle est habituellement longtemps préservée du fait de l'action inotrope positive des digitaliques et de la vasoconstriction qu'ils procurent chez le sujet sain.

Sur le plan électrocardiographique, on peut retrouver :

- des troubles de la conduction sino-auriculaires, atrio-ventriculaires et intra-ventriculaires ; ils peuvent conduire à une bradycardie extrême avec désynchronisation des périodes réfractaires, à l'origine de réentrée ventriculaire et donc de tachycardie ventriculaire.
- des troubles de l'automatisme variés (extrasystoles ventriculaires bigéminées, polymorphes, voire bidirectionnelles ; une tachycardie jonctionnelle…)
- des troubles de la repolarisation : ondes T aplaties voire négatives, abaissement du point J avec sous-décalage du segment ST à concavité supérieure (cupule digitalique), raccourcissement du QT…

Pour résumer, tous les troubles du rythme sont possibles, hormis les arythmies supraventriculaires.





A. Imprégnation digitalique (doses thérapeutiques) : le segment ST est déprimé et se continue dans une onde T qui est habituellement biphasique, négative-positive. Le sous-décalage du segment ST, avec le raccourcissement de l'intervalle QT, produit un aspect caractéristique, en cupule ou "cupuliforme".

B. Intoxication digitalique (doses suprathérapeutiques) : le segment ST a un aspect davantage enraidi, oblique descendant, et l'onde T est entièrement négative. Ceci est d'autant plus significatif que l'onde T était auparavant positive ou que le complexe est principalement négatif.

Source : <http://www.hrt.org/bro981107R8.html>

- Complications
  - Troubles du rythme graves

Ils représentent une grande majorité des causes directes de décès dues aux intoxications par les hétérosides cardiotoniques.

65 % des décès sont consécutifs à une fibrillation ventriculaire et 25 % à une asystolie prolongée.

D. Examens biologiques :

La **Kaliémie** est habituellement élevée (conséquence du blocage de la pompe Na+/K+ ATPase, qui limite l'entrée du potassium dans les cellules), et l'importance de

l'hyperkaliémie est le premier facteur pronostic de l'intoxication par les hétérosides cardiotoniques.
L'hypokaliémie représente quant à elle un facteur aggravant de l'intoxication.
Il en est de même de l'hypomagnésémie et de l'hypercalcémie.

Digoxinémie :
Se fait par méthodes radio-immunologique.
Avantages : fait en routine, donc résultat rapide
A noter que plusieurs auteurs ont démontré que l'oléandrine donnait une réaction croisée avec les tests immunologiques pour le dosage de la digoxine et de la digitoxine, mais celle-ci serait variable selon les tests, ce qui ne permet donc pas d'extrapoler un dosage de l'oléandrine (par ailleurs, certains laboratoires affirment que leur réactif ne donne pas de réaction croisée significative avec l'oléandrine)
Il existe également des substances digitaliques endogènes qui peuvent fausser le dosage : endogenous digoxin like immunoreactive substances (DLIS). Toutefois, il semblerait qu'elles n'induisent qu'une surestimation éventuelle inférieure à 0,5 ng/ml.(53)

Inconvénients : ne reflète qu'un hétéroside

Valeurs thérapeutiques : entre 1 et 2 ng/ml

Digitoxinémie
N'est plus faite en routine depuis la disparition de la spécialité pharmaceutique en contenant.

Valeurs thérapeutiques : entre 10 et 25 ng/ml

Lanatoside C
Non fait en routine

À noter qu'après injection de fragment Fab anti-digoxine, les dosages classiques des hétérosides sont sans intérêt puisqu'ils dosent leur concentration plasmatique totale

qui augmente du fait de la séquestration des complexes immuns dans le secteur extracellulaire, alors que leur taux de forme libre diminue.

Il est toutefois possible de doser spécifiquement la fraction libre après ultrafiltration.(54)

V. Traitement (55)(50)(56)

A. Épuration digestive

1. Vomissements provoqués

Ils peuvent être indiqués dans le cas d'une prise en charge précoce de l'intoxication, surtout dans un contexte d'éloignement de toute structure médicale.
Ils peuvent être plus efficaces que le lavage gastrique dans les intoxications par les végétaux (les débris végétaux de grande taille, les feuilles, sont difficiles à laver)

Ils sont contre-indiqués en cas d'ingestion concomitante de caustiques, solvant ou détergent et d'altération de l'état de conscience.

Les méthodes de réalisation recommandées sont la stimulation mécanique (doigt dans la gorge) et l'injection d'apomorphine sous-cutanée (le sirop d'Ipeca n'est plus indiqué).

2. Charbon activé (Carbomix® - Toxicarb®)

- Mode d'action

Le charbon activé est un adsorbant puissant (1g de charbon dispose d'une surface de contact de 1000 m^2); il s'oppose donc à la résorption des toxiques qui lui sont adsorbables (ce qui est le cas des hétérosides cardiotoniques).
Sa présence dans le tractus digestif permet également de réduire le taux sanguin des toxiques disposant d'un cycle entéro-hépatique en interrompant celui-ci.

- Posologie

La posologie habituelle pour un adulte est de 50 g (habituellement dans un flacon de 250 ml).
Chez l'enfant, la dose recommandée est de 1 g par kg de poids.

Cette dose peut être renouvelée si l'intoxication est importante.

- contre-indications

Patient présentant des troubles de la conscience, en absence de protection des voies aériennes (risque de pneumopathie).

L'administration répétée de charbon activé (50 g/8 heures) pendant 24 heures pour la digoxine et pendant plusieurs jours pour la digitoxine est justifiée par l'existence d'une circulation entéro-hépatique ; cependant, l'effet émétisant des digitaliques rend souvent difficile la tolérance de cette thérapeutique.(51)

Une étude in vitro comparant le charbon activé à d'autres adsorbants (dont ToxiBan®, un charbon activé à usage vétérinaire) démontre une adsorption (in vitro) nettement supérieure au charbon activé pour l'oléandrine et l'oleandrigenine (hétérosides principaux du laurier rose) (57). Il n'y a toutefois pas eu d'essai clinique sur l'animal (et sur l'homme non plus, donc).

3. La Cholestyramine (Questran®)

Cette résine échangeuse d'ions a démontré son efficacité dans les intoxications digitaliques non menaçantes(58). Toutefois, elle est peu utilisée dans cette indication (le charbon activé lui est habituellement préféré) et son action sur les autres hétérosides cardiotoniques n'a pas été étudiée. Elle ne semble donc pas faire partie des thérapeutiques à envisager lors d'une intoxication d'origine végétale.

4. Lavage gastrique

Pour être efficace, le lavage gastrique doit être réalisé précocement (dans les 2 heures qui suivent l'ingestion).
À noter toutefois que l'intoxication par elle-même provoque habituellement des vomissements

Contre-indications : patient à l'état de conscience altérée (sauf s'il est intubé), ingestion concomitante de caustiques, solvant ou détergent.

B. Traitements symptomatiques

1. Remplissage, réanimation hydro-électrolytique

Du fait des vomissements habituellement abondants, la déshydratation est fréquente dans les intoxications aux hétérosides cardiotoniques. La perte hydro-électrolytique doit donc être compensée.

L'injection de Calcium est à proscrire (risque majeur de trouble du rythme ventriculaire)

Il faut corriger la dyskaliémie éventuelle, en sachant que l'hyperkaliémie répond mal aux traitements habituels (résine échangeuse d'ions, alcalinisation, insuline et sérum glucosé) et que l'hypokaliémie doit être corrigée avec prudence.

Il faut également corriger les anomalies du sodium, du phosphore, du magnésium et de l'équilibre acido-basique qui peuvent potentialiser les troubles du rythme.

2. Atropine

C'est le traitement de première intention de la bradycardie des intoxications digitaliques. Il convient d'injecter un bolus d'1 mg (0,02 mg/kg chez l'enfant) ; à renouveler une fois en l'absence d'efficacité ou en cas de récidive de la bradycardie.

L'objectif est de maintenir une fréquence cardiaque supérieure à 60/min.

L'absence de réponse de la bradycardie à l'atropine est un signe de gravité qui doit conduire à envisager un traitement par fragments Fab si disponible, ou a défaut la mise en place d'un entrainement électrosystolique.

L'injection répétée d'atropine peut entrainer une encéphalopathie atropinique dont certains des signes (confusion, hallucinations, délire, dysarthrie, mydriase bilatérale symétrique, tremblements, agitation) peuvent être confondus avec les signes neuropsychiatriques de l'intoxication aux hétérosides cardiotoniques que l'atropine ne fait pas régresser (contrairement aux fragments Fab anti-digoxine)

3. Le Magnésium

L'efficacité du sulfate de magnésium intraveineux dans le traitement des arythmies ventriculaires dues aux digitaliques a été notée, il peut supprimer les post-dépolarisations précoces et aurait un effet indirect antagoniste de la digoxine sur le Na-K- ATPase.

Toutefois, ce traitement n'est pas préconisé en première ligne. La posologie, non définie, peut être : sulfate de magnésium 2 g IV en 20 minutes chez l'adulte ; ou 25-50 mg/kg chez l'enfant avec un maximum de 2 g. Une dose d'entretien est proposée : 1 à 2 g/h chez l'adulte ou 25-50 mg/kg/h chez un enfant si hypomagnésémie sévère. Le sulfate de magnésium est contre-indiqué en cas de troubles de conduction. Le risque de bradypnée doit être surveillé(59)

4. Les anti-arythmiques

En cas de troubles de rythme ventriculaire en l'absence ou en attente de la disponibilité de fragments Fab anti-digoxine disponible, la lidocaïne ou la phénytoïne peuvent être envisagée.

<u>Lidocaïne</u>

Posologie :

Adulte : Bolus intraveineux de 1 à 1.5 mg/kg puis perfusion continue de 1 à 4 mg/min

Enfant : Bolus intraveineux de 1 à 1.5 mg/kg puis perfusion continue de 30 à 50 µg/kg/min

Phénytoïne

Posologie :

Injection intraveineuse lente (50 mg/min) ou par bolus de 100 mg toutes les 5 minutes jusqu'à l'arrêt de l'arythmie (maximum 1000 mg pour un adulte ou 15-20 mg/kg pour un enfant)

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la résolution de l'intoxication à la dose de 300 à 400 mg/j pour un adulte et 6 à 10 mg/kg/j pour un enfant.

Les anti-arythmiques de classe Ia (Quinidine, Hydroquinidine, Disopyramide) sont contre-indiqués car ils peuvent provoquer ou aggraver un bloc auriculo-ventriculaire.

5. Entrainement électro-systolique

Plus invasif, donc plus de risque de iatrogénie qu'avec l'immunothérapie (60), de ce fait, elle doit être réservée aux bradycardies sévères résistant à l'atropine, en l'absence de disponibilité des anticorps anti-digoxine.

Par l'irritation mécanique et électrique du myocarde, il y a des risques d'induire des troubles du rythme ventriculaire, il est donc préférable d'administrer préalablement de la lidocaïne.

6. Le Choc électrique externe.

Si survenue d'une fibrillation ventriculaire ou d'une tachycardie ventriculaire mal tolérée (mais ces troubles du rythme sont souvent réfractaires au choc électrique dans l'intoxication par les hétérosides cardiotoniques en l'absence de traitement spécifique par fragments Fab)

C. Épuration extracorporelle

L'hémodialyse (de même que l'hémoperfusion ou la diurèse forcée) est peu efficace pour la digoxine du fait d'un grand volume de distribution (5,6 l/kg) et de son fort taux

de liaison tissulaire (seul 10 % environ est présent dans le sérum). Les hétérosides cardiotoniques ont par ailleurs un poids moléculaire trop élevé pour être épurés efficacement (350 à 800 Da).

La plasmaphérèse pourrait avoir un intérêt dans l'élimination des complexes hétéroside-Fab chez les patients anuriques pour éviter la redigitalisation, mais le bénéfice de traitement n'a pas encore été évalué.

Une équipe japonaise a constaté une baisse significative de la digoxinémie chez les patients hémodialysés, dont l'amylose était traitée par hémoperfusion sur colonne a adsorption de ß2-microglobuline(61), ce qui pourrait constituer une voie de recherche.

D. Traitement spécifique : Les Fragments Fab anti-digoxine(62)(50)

1. Historique(50)

La production de fragments Fab pour traiter des patients intoxiqués par le digoxine a suivi le développement des anticorps anti-digoxine pour mesurer la concentration sérique de digoxine par technique radioimmunologique.

En 1967, Butler et Chan suggèrent que des anticorps anti-digoxine purifiés avec une importante affinité et spécificité pourrait être développés pour traiter les intoxications digitaliques chez l'homme.
La molécule de digoxine (Poids moléculaire 780 daltons) est trop petite pour être immunogène ; mais elle peut être un haptène quand elle est liée à une protéine comme l'albumine. Ces chercheurs ont donc injecté ce composé à un mouton afin qu'il produise des anticorps. Les anticorps produits comprennent des anticorps anti-albumine et anti-digoxine.
Les anticorps ont été séparés et hautement filtrés pour isoler les anticorps anti-digoxine. Ces anticorps ont une importante affinité pour la digoxine et une réaction croisée suffisante avec la digitoxine pour avoir une efficacité clinique suffisante pour les deux intoxications. Par ailleurs, leur spécificité est si importante que les stéroïdes

endogènes (à la structure pourtant si proche) ne sont pas affectés par leur administration.

Des essais chez le chien d'administration d'anticorps intacts (IgG) ont montré une efficacité sur les signes de l'intoxication ; malheureusement, l'excrétion urinaire de la digoxine était retardée et elle était libérée après la dégradation des anticorps. Pour rendre ces anticorps surs et efficaces chez l'homme, ils ont été clivé par de la papaïne, chaque IgG libérant donc deux fragments Fab (poids moléculaire : 50000 daltons) et un fragment Fc (celui-ci n'ayant pas de fonction dans la liaison à l'antigène, et pouvant augmenter le risque de réactions d'hypersensibilité, il est donc éliminé)
Au total, les fragments Fab présentent par rapport à l'anticorps complet un plus grand volume de distribution, un délai d'action plus rapide, des risques allergiques moindres et une élimination plus rapide.

En 1976, Smith décrit le premier cas de surdosage digitalique traité avec succès par fragments Fab anti-digoxine. (63)

Jusqu'en 2008, la spécialité de fragments Fab anti-digoxine disponible en France était Digidote® 80 mg, remplacée à cette date par DigiBind® 38 mg.

Une autre spécialité disponible aux États-Unis depuis 2001 (ainsi qu'en Belgique et en Suisse depuis 2007), le DigiFab®, qui est également constitué de fragments Fab d'origine ovine mais produit non par immunisation de la digoxine mais de la digoxindicarboxymethylamine.(64)
Si l'affinité de ces 2 spécialités pour la digoxine semble identique, il n'en est à priori pas de même pour d'autres hétérosides cardiotoniques (par exemple la ouabaïne et la marinobufagenin) où l'affinité du DigiFab® est supérieure. (65)

2. Mode d'action

Immédiatement après leur injection intraveineuse, les fragments Fab anti-digoxine lient la digoxine libre intravasculaire (ainsi que d'autres hétérosides cardiotoniques). Les fragments non encore liés diffusent alors dans l'espace interstitiel, y liant la digoxine libre. Cela constitue rapidement un gradient de concentration qui facilite la mobilisation

de la digoxine libre intracellulaire et de la digoxine fixée sur son site de liaison (situé sur la surface externe de la pompe Na+/K+ ATPase) vers le secteur interstitiel et le secteur vasculaire. En effet, l'affinité des fragments Fab anti-digoxine pour la digoxine est supérieure à celle du récepteur de la pompe NA+/K+ ATPase, ce qui explique la bonne réversibilité des effets de l'intoxication après l'injection de l'antidote.

3. Pharmacocinétique

La demi-vie du complexe Fab – Hétéroside est de 10 à 20 heures. Son élimination est urinaire

4. Indications

La monographie de Digibind® indique :
« DIGIBIND® est indiqué dans le traitement d'une intoxication connue ou fortement suspectée par la digoxine ou la digitoxine, lorsque des mesures allant au-delà du retrait du glycoside digitalique et de la correction des déséquilibres électrolytiques sériques sont jugées nécessaires. »

Il est à noter que si la fiche du produit ne comporte que la digoxine et la digitoxine, il a déjà été utilisé avec succès pour des intoxications par des plantes contenant d'autres hétérosides cardiotoniques.

Des tests in vitro démontrent l'affinité des fragments Fab anti-digoxine pour de nombreux autres hétérosides. Par exemple, l'oléandrine, l'oléandrigenine, la bufaline, la cinobufotaline(66), l'ouabaïne, la Marinobufagenin (65)

Cette utilisation a même déjà fait l'objet d'essais cliniques. Par exemple, Eddleston : essai randomisé contrôlé, 66 patients ayant absorbé des graines de *T. Peruviana* (Yellow Oleander) (67)

Les critères classiques déterminant l'indication de traitement par fragments Fab anti-digoxine sont les suivants. (68)

Pour une **neutralisation équimolaire**, 1 critère parmi :

- Fibrillation Ventriculaire ou Tachycardie Ventriculaire
- Bradycardie inférieure à 40 battements par minute, résistant à l'injection d'1 mg d'atropine
- Choc cardiogénique
- Kaliémie supérieure à 5,5 mEq/l
- Infarctus mésentérique

Pour une **neutralisation semi-molaire** (prophylactique), 3 critères parmi :

- Sexe Masculin
- Age supérieur à 55 ans
- Cardiopathie préexistante
- Bloc Auriculo-Ventriculaire (quelqu'en soit le degré)
- Bradycardie inférieure à 50 battements par minutes, résistant à l'injection d'1 mg d'atropine.
- Kaliémie supérieure à 4,5 mEq/l

5. contre-indications absolues

Pour Digibind® : intolérance au fructose

6. effets indésirables :

On note de rares réactions d'hypersensibilité (<0,8 %).
Une poussée d'insuffisance cardiaque peut survenir (en rapport avec la suppression de l'effet inotrope des hétérosides cardiotoniques).
La relance de la pompe Na+/K+ ATPase peut provoquer une hypokaliémie modérée.

Autres effets indésirables signalés :
Bouffée vasomotrice (rare), œdème de la face (rare), tremblements (rare), frissons (rare), thrombopénie

7. posologie

Une dose de 38 mg de fragments Fab anti-digoxine neutralise environ 0,5 mg de digoxine.

Pour une dose connue de digitaliques (ceci n'est évidemment possible que pour une intoxication d'origine médicamenteuse), le calcul de la dose à administrer est simple, puisqu'il suffit de multiplier la quantité supposée ingérée QSI (en mg) par la biodisponibilité de l'hétéroside (BD=1 pour la digitoxine et BD=0,6 pour la digoxine) et par la quantité de Fab nécessaire pour lier 1 mg de digoxine (à savoir 80 mg environ).

Dose à administrer = QSI x BD x 80

Quand la dose ingérée n'est pas connue mais que l'on dispose du dosage (DG) de l'hétéroside plasmatique, on peut utiliser la formule suivante :

Dose à administrer = DG (ng/ml) x VD x Poids Patient (kg) x 10^{-3}x2
(en nombre de flacons de 38 mg)

(VD, le volume de distribution est égal à 5,61 l/kg pour la digoxine et 0,56 l/kg pour la digitoxine)

En effet, on estime la quantité totale de digitalique dans l'organisme en multipliant le taux sérique du digitalique (ng/ml ou µg/l) par le volume de distribution (en l/kg) par le poids du patient (en kg).
On obtient donc la quantité de digitaliques à neutraliser quantifiée en µg.
Sachant qu'un flacon de Digidot® (38 mg) neutralise 0,5 mg de digitalique, on divise le résultat pas 10^3 pour obtenir la dose à neutraliser et l'on multiplie ensuite par 2 pour obtenir le nombre de flacons à administrer.

En cas de dose inconnue (ce qui a priori est en grande partie le cas pour les intoxications d'origine végétale), les différents auteurs recommandent une première dose entre 400 mg et 800 mg, à renouveler si besoin.(69)(70)
Une étude au Sri Lanka sur des intoxications sévères par les graines de *T. Peruviana* retient la dose de 1200 mg comme étant optimale dans ce contexte.(67)

Le laboratoire recommande quant à lui dans cette situation (monographie du produit), d'administrer 20 flacons (760 mg) de Digibind®.

8. Coût

Prix d'un flacon de 38 mg : 465 euros HT, TVA 5,5% (Avril 2010)

Pour une dose de 400 mg, le coût du traitement immunologique s'élève donc à 4650 € (9765 € pour 800 mg).

Troisième partie :

Cas Cliniques et Discussion

I. Cas N°1 – Confusion Bourrache-Digitale Pourpre

A. Histoire de la maladie

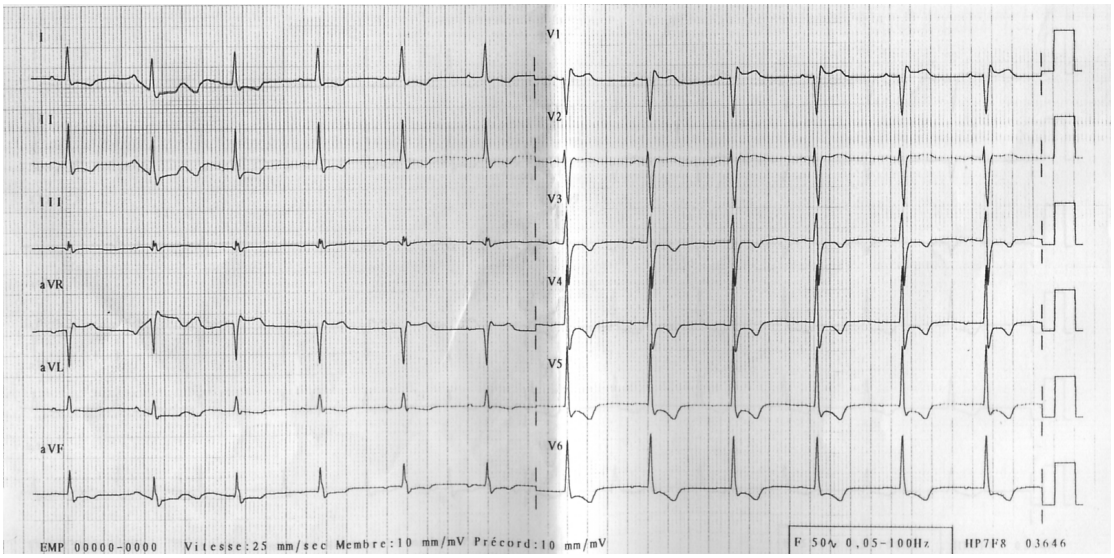
Madame Annick L., âgée de 60 ans, prépare le repas du soir pour elle et son mari, constitué d'un plat qui leur est coutumier : la purée de pommes de terre à la bourrache.
Elle est allée le jour même dans les bois environnants faire sa cueillette de bourrache comme elle en a l'habitude.
Elle prépare donc sa recette en mettant dans l'eau de cuisson des pommes de terre plusieurs poignées de feuilles (entre 15 et 20 feuilles) qu'elle laisse cuire avec celle-ci puis qu'elle hache pour l'incorporer à sa purée ainsi qu'une partie de l'eau de cuisson.
Elle note à ce moment que les feuilles ne sont peut-être pas tout à fait comme d'habitude (poils)
Elle sert donc une assiette de cette préparation à son époux qui n'en mange qu'une cuillère, la trouvant amère. Mme L., quant à elle termine son assiette et mange une partie de celle de son époux.
Rapidement après le repas, elle est prise de nausée, puis de vomissements itératifs, ainsi que de multiples pertes de connaissance brèves.
Elle réalise alors sa méprise et sa confusion avec la digitale pourpre. Elle appelle donc le SAMU, en précisant bien sa symptomatologie ainsi que le nom de la plante vraisemblablement impliquée dans l'intoxication. Le Permanencier Auxiliaire de Régulation Médicale qui reçoit son appel ne juge pas bon d'en référer au médecin régulateur et lui donne pour conseil de se coucher et d'appeler son médecin traitant le lendemain matin si les symptômes persistent.
Après une nuit passée à vomir et à présenter des malaises avec perte de connaissance, Mme L. appelle donc son médecin traitant qui au nom de « Digitale » demande à la patiente de se rendre au service des urgences le plus proche dans les meilleurs délais.

B. Aux Urgences

À son arrivée dans le service (H+14), la patiente est toujours très nauséeuse (elle vient de vomir). Toutefois, son état général est conservé, elle est consciente, orientée. Son pouls est régulier avec une fréquence cardiaque à 70 pulsations par minute. Il n'y a pas de signe d'insuffisance cardiaque.
L'abdomen est souple, indolore. L'examen neurologique est sans particularité.
Il n'y a pas de trouble visuel, notamment pas de dyschromatopsie évidente.

Constantes à l'arrivée:
TA : 122/66 mmHg, Pouls : 72/min, SpO2 : 94%,
Fréquence respiratoire : 13/min, Température : 37,2°C

L'électrocardiogramme alors réalisé objective un rythme sinusal régulier, sans trouble conductif (PR mesuré à 168 ms et QRS fin à 102 ms), QTc normal (341 ms), avec des troubles de la repolarisation évoquant une imprégnation digitalique.



Une voie veineuse périphérique est donc mise en place, permettant l'administration de métoclopramide et une oxygénothérapie par vois nasale est débutée.
Des prélèvements sanguins sont effectués, afin de réaliser une numération formule sanguine, un ionogramme, un dosage de l'urée et de la créatinine, un bilan hépatique et

de la coagulation (Transaminases, Gamm-GT, Bilirubine, TP, TCA) ainsi qu'un dosage de la digoxine et de la digitoxine.

Appel du Centre Anti-Poison

Le médecin contacté préconise le rapprochement de Digidot® et rappelle les critères d'administration (3 critères parmi : sexe masculin, âge supérieur ou égal à 60 ans, Kaliémie supérieure à 5 mEq/L, Bloc Auriculo-Ventriculaire de quelque degré que ce soit, Cardiopathie préexistante) et préconise une hospitalisation avec monitorage cardiaque pendant 48 heures.
La patiente ne remplissant pas à ce moment les critères (la valeur de la kaliémie n'est alors pas connue), le médecin du Centre Anti-Poison de Nancy prend contact avec son collègue de Rennes (centre dépositaire du stock de Digidot® le plus proche du centre hospitalier de Granville, distant de 105 km) pour mettre à disposition et faire parvenir à Granville 4 flacons de Digidot®.
Il recommande également durant l'hospitalisation de réaliser des dosages itératifs de la digoxinémie et de la digitoxinémie.

Bilan biologique initial

Sodium (mEq/l)	143	Globules rouges (M/mm$^{3)}$	4,27
Potassium (mEq/l)	3,7	Leucocytes (/mm^3)	9800
Chlore (mEq/l)	103	Hémoglobine (g/dl)	13,2
Réserve alcaline (mEq/l)	26	Hématocrite (%)	39,6
Protides (g/l)	78	Plaquettes (1000/mm$^{3)}$	256000
Glucose (mmol/l)	6,2	TP (%)	94
Urée (mmol/l)	6,2	TCA T/M (s)	34/42
Créatinine (mmol/l)	64	CPK (UI/l)	156
Calcémie (mmol/l)	2,35	Troponine (ng/mll)	<0,1
		Digoxinémie (ng/ml)	0,7

Digitoxinémie : 118,28 µg/l (valeur de référence 10-25 µg/l) résultat obtenu à J7

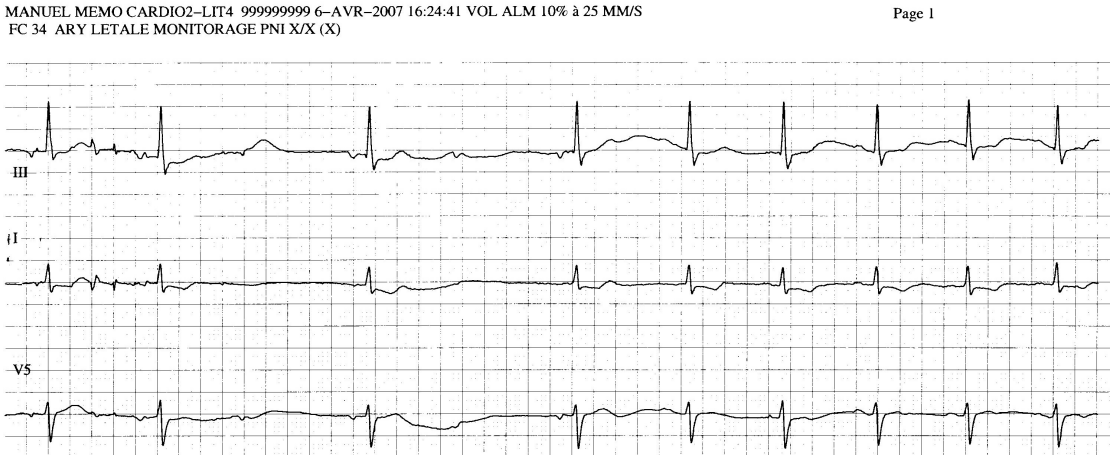
Deux heures après son arrivée dans le service (H+16), le pharmacien du CHU de Rennes appelle pour prévenir qu'il met à disposition 4 flacon de Digidot® 80 mg.

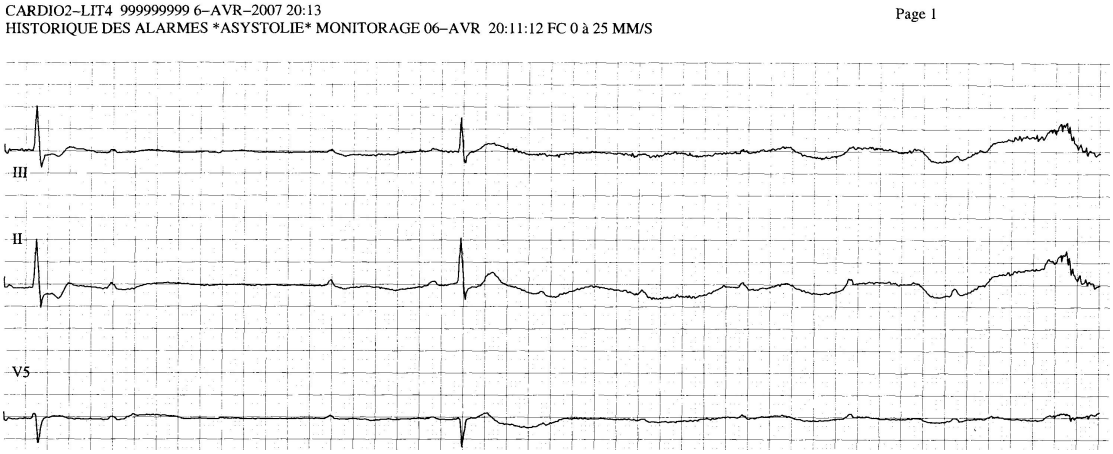
Le cardiologue de garde accepte la patiente dons son service, sous monitorage permanent.

C. Dans le service de cardiologie - Granville.

Deux heures plus tard (donc quatre heures après l'arrivée de la patiente aux urgences et trois heures après la demande initiale), les flacons de Fragments Fab anti-digoxine arrivent dans le service et sont entreposés dans le réfrigérateur.

Dans la soirée, la patiente présente de nouveaux épisodes de bradycardie intense, nécessitant l'intervention du SMUR interne





Des injections intraveineuses d'atropine permettent de rétablir rapidement une fréquence cardiaque acceptable (supérieure à 50 par minute) mais le médecin du SMUR prend contact avec le réanimateur de garde afin de transférer la patiente dans le service de réanimation polyvalente de l'hôpital d'Avranches (distants de 25 km, les hôpitaux d'Avranches et Granville constituent un seul centre hospitalier)

La patiente bénéficie donc d'un transport médicalisé vers le service de réanimation. Durant ce bref trajet, elle présente de nouveaux épisodes de bradycardie très intense (fréquence inférieure à 20 par minute), survenant principalement au cours d'effort de vomissements, nécessitant à nouveau l'administration d'atropine. Elle est toujours accompagnée de ses flacons d'antidote non utilisés.

D. En réanimation

Dans le service de réanimation, elle bénéficie de la pose d'une voie veineuse centrale fémorale, et d'une sonde urinaire à demeure.
Devant l'absence de critère objectif de traitement par anticorps-antidigoxine (la kaliémie est normale et le tracé électrocardiographique ne montre pas de bloc auriculo-ventriculaire), le réanimateur décide de poursuivre un traitement symptomatique.

Biologie au cours du séjour en réanimation :

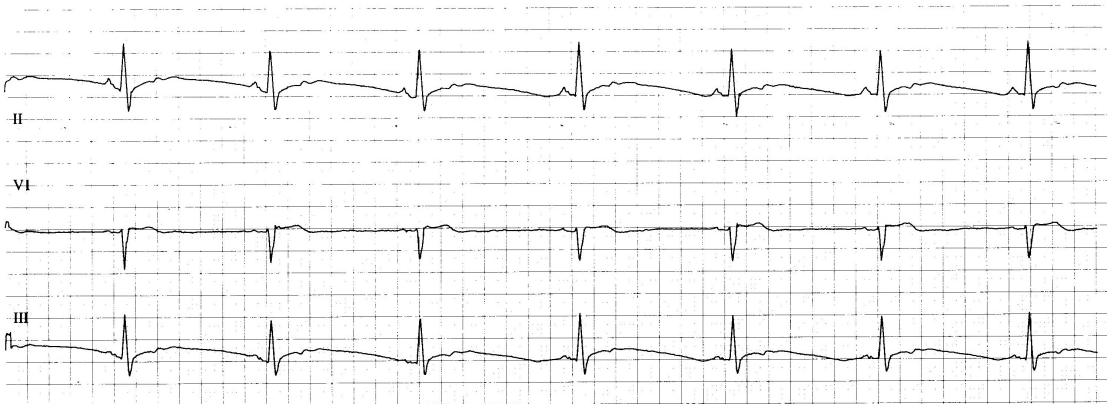
	J1	J1'	J2	J3
Sodium (mEq/l)	141	142	140	143
Potassium (mEq/l)	3,7	4,1	3,8	3,9
Chlore (mEq/l)	105	106	98	101
Réserve alcaline (mEq/l)	26	27	33	32
Protides (g/l)	69	62	68	68
Glucose (mmol/l)	6,2	6,5	7,1	5,1
Magnesium (mmol/l)	1,10	1,10		1
Urée (mmol/l)	7	6,2	3	4,8
Créatinine (mmol/l)	59	50	47	47
Calcémie (mmol/l)	2,30	2,20	2,31	2,30

Phosphore (mmol/l)	1,04	0,90	0,80	1,1
Leucocytes (/mm^3)	18600	13206	10000	8500
Globules rouges (M/mm$^{3)}$	4,17	3,6	4	4,06
Hémoglobine (g/dl)	12,6	11,1	12,4	12,5
Hématocrite (%)	38,6	33,4	37	37,6
Plaquettes (1000/mm$^{3)}$	262000	214000	200000	169000
TP (%)	89		93	
TCA T/M (s)	34/35		34/45	
Fibrinogène (g/l)	3,4		4,3	
Lactates (mmol/l)	1,38		1,50	
Bilirubine totale (µmol/l)	8		6	
TGO/TGP (UI/l)	21/33	27/20		
Phosphatases Alc. (UI/l)	60	51		
Gamma-GT (UI/l)	11	8		
LDH/CPK (UI/l)	358/167	386/137		
BNP (pg/ml)		181		
Troponine (ng/mll)		<0,1		
CRP (mg/l)	<3	<3		
Amylase/Lipase (UI/l)	63/13	54/13		
Digoxinémie (ng/ml)				0,7

Durant son hospitalisation en service de réanimation, la patiente présente encore plusieurs épisodes de bradycardie inférieure à 30/minute qui cèdent soit après un bolus d'atropine, soit spontanément.
Ces épisodes survenant notamment lors de vomissements (toujours présents malgré un traitement intraveineux systématique par métoclopramide et ranitidine)

E. Dans le service de cardiologie – Avranches

Mme L. quitte le service de réanimation à J4 pour gagner le service de cardiologie de l'hôpital d'Avranches où elle reste monitorée pendant 72h, ce qui permet de constater des nouveaux épisodes de bradycardie (moins marqués).



La digoxinémie réalisée à J5 est toujours à 0,7 ng/ml (identique à J1 et J3)

La patiente quitte le service à J7 après 48H sans signe fonctionnel.

Elle revoit son cardiologue un mois et demi plus tard, la patiente va parfaitement bien

F. Discussion

• La confusion Bourache – Digitale Pourpre

La bourrache (*Borago Officinalis L.*) est une plante sauvage utilisée traditionnellement pour ses vertus gustatives (en soupe, dans les omelettes, les salades…) mais aussi pour sa réputation thérapeutique (non démontrée) « sudorifique, adoucissante et diurétique »(9)

Son hépatotoxicité est quant à elle démontrée et due à la présence d'alcaloïdes pyrrolizidinique dans ses fleurs et dans ses feuilles.(9)

Bourrache non fleurie

Digitale Pourpre non fleurie

Si la confusion feuilles de bourrache/feuilles de digitale est presque impossible en été, période pendant laquelle la présence des fleurs permet une distinction nette entre ses deux plantes (floraison : avril à septembre), ce n'était pas le cas à la période concernée (début avril), puisque les deux plantes étaient alors dépourvues d'inflorescence.
De plus, la première année, la digitale ne produit qu'une rosette de feuilles et pas de fleurs, ce qui est un élément supplémentaire de confusion.

Éléments de confusion :
Les deux plantes produisent des rosettes de grandes feuilles vert mat, velues et ridées, que l'on trouvera toutes deux en colonies sur le même type de terrain : siliceux, en bord de route, de forêt, sur les talus et clairières.

Autres points communs :
. leur disposition : en rosette
. leur insertion : les feuilles inférieures sont pétiolées
. leur grande taille
. leur forme : ovales et allongées
. leurs nervures secondaires : plutôt parallèles, donnant un aspect ridé
. leur bord : finement denté ou crénelé

L'aspect de la feuille, étudié plus attentivement, nous révèlera cependant que la feuille de digitale peut se distinguer par :
. son extrémité un peu plus pointue que la bourrache
. sa face inférieure blanchâtre

Mais c'est le toucher qui permettra une distinction plus sûre : toutes deux velues, la digitale est cotonneuse et très douce ; la bourrache quant à elle possède des poils courts, raides, presque piquants.
L'odeur ensuite : au froissage, la bourrache dégage une odeur de concombre.
Puis le goût : l'amertume des feuilles de digitale est généralement dissuasive

Cette confusion n'est pas unique puisqu'on retrouve dans la littérature des cas semblables, avec notamment une intoxication survenue exactement dans les mêmes conditions (utilisation de feuilles de digitale pourpres dans une purée en lieu et place de bourrache) en Italie en 2009.(71)

• Examens complémentaires

On constate que la digoxinémie (examen réalisé en routine qui a donc pu être réalisé en urgence) est initialement mesurée à 0,7 ng/ml et qu'elle restera à cette valeur durant tout le séjour.
Cette valeur initiale pourrait sembler rassurante, puisque nettement en dessous de la dose toxique (et même en zone infra thérapeutique).
Toutefois, comme nous l'avons vu dans la première partie, la digitale pourpre (comme toutes les plantes contenant des hétérosides cardiotoniques) contient de nombreux hétérosides et en l'occurrence, la digoxine n'y est pas présente de manière habituelle (où alors en tant que métabolite en très faible quantité)

On pourrait en conclure que : soit la patiente avait pris par ailleurs de la digoxine (ce qui ne semble pas être le cas), soit on a dosé des métabolites minoritaires et les hétérosides principaux doivent être en quantité très supérieure, donc vraisemblablement en zone

toxique, soit il s'agit d'une réaction croisée avec un autre hétéroside ou des DLIS (endogenous digoxin like immunoreactive substances).
Cette dernière hypothèse est relativement probable du fait de la valeur strictement constante de la digoxinémie tout au long du séjour. Un dosage à distance, par exemple lors de la consultation du cardiologue un mois et demi après l'épisode, eut été intéressant dans ce contexte.

Le dosage de la digitoxine, qui lui est l'hétéroside habituellement le plus abondant de la digitale pourpre, reviendra en toute logique très élevé, mais cela plusieurs jours plus tard, confirmant - s'il le fallait encore - l'intoxication et son origine.

L'évolution de l'intoxication avec une symptomatologie persistant plusieurs jours et tout a fait compatible avec cette molécule dont la demi-vie d'élimination est de 3 à 9 jours.

• Traitement

Du fait de l'importance du cycle entéro-hépatique de la digitoxine, le charbon activé administré de manière itérative aurait éventuellement pu être employé (sous réserve que les nausées aient été jugulées).

Quand au traitement par fragments Fab, il est évident que si la patiente ne présentait pas stricto sensu d'indication immédiate d'administration à son arrivée, l'évolution dans les heures qui ont suivi, avec la survenue de bradycardies extrêmes justifie la précaution d'avoir fait rapprocher l'antidote de la patiente.

Tableau des indications du traitement par fragments Fab
confrontées aux données de la patiente

Neutralisation Equimolaire (au moins 1 critère)	Neutralisation Prophylactique (au moins 3 critères)	Patiente
	Sexe masculin	Sexe Féminin
	Age ≥ 55 ans	60 ans
Choc cardiogénique Infarctus Mésentérique	Antécédents cardiovasculaires	Pas d'antécédent connu
Arythmie Ventriculaire (FV ou TV)	BAV ≥ 2° degré	Rythme Sinusal Pas de trouble conductif
Kaliémie ≥ 5.5 mEq/L	Kaliémie ≥ 5 mEq/L	Non connue initialement Finalement 3,7-4,1 mEq/l
Bradycardie ≤ 40/min Résistante à l'atropine	Bradycardie < 60/min résistante à l'atropine	Bradycardie < 10/min Répondant mal à l'atropine

L'obtention de cet antidote a nécessité plus de 3 heures, comprenant le temps de discussion avec le pharmacien sur la pertinence de le délivrer, le délai nécessaire pour trouver un véhicule pour effectuer le transport et 1h15 de trajet.
Du fait des distances concernées, un délai inférieur à 1h30 ne semble pas envisageable, ce qui est beaucoup trop long pour permettre la prise en charge d'une intoxication d'emblée compliquée de troubles du rythme ventriculaires par exemple.

Dans le cas qui nous intéresse, le traitement a pu être mis à disposition avant la survenue de troubles cardiaques justifiant son emploi, mais son indication n'ayant vraisemblablement pas été réévaluée, il n'a pas été employé lors des épisodes de bradycardies très intenses qui ont motivé le transfert de la patiente dans le service de réanimation.

•Posologie

Si le traitement par Digidot® avait été entrepris, quelle posologie eut été souhaitable ?
Nous avons vu précédemment dans la partie traitant du traitement antidotique, que la dose recommandée dans ce cas variait entre 400 et 800 mg selon les auteurs.
Ces quantités semblent à priori importantes par rapport aux doses usuellement utilisées dans les intoxications digitaliques d'origine médicamenteuses.

Disposant donc, à postériori du dosage initial de la digoxinémie, nous allons donc essayer d'extrapoler la quantité d'antidote nécessaire pour obtenir une neutralisation équimolaire.
Le calcul ne prend en compte que la digitoxine, qui est certes l'hétéroside prépondérant dans la digitale pourpre, mais il est loin d'être le seul actif.
Nous disposerons probablement donc d'un résultat sous-évalué, même si l'on considère l'éventualité d'une réaction croisée avec d'autres digitaliques.

Nous utilisons donc la formule expliquée plus haut.

$$\textbf{Dose à administrer} = \textbf{Digitoxinémie (ng/ml)} \times \textbf{VD} \times \textbf{Poids} \times 10^{-3} \times 80$$
$$= 119{,}28 \times 0{,}56 \times 70 \times 10^{-3} \times 80$$
$$= 374 \text{ mg de fragments Fab}$$

Nous sommes donc très proches des doses recommandées, surtout si l'on prend en compte la très probable sous-estimation de ce calcul.

II. Cas N°2 : Intoxication volontaire par le Laurier Rose

A. Histoire de la maladie

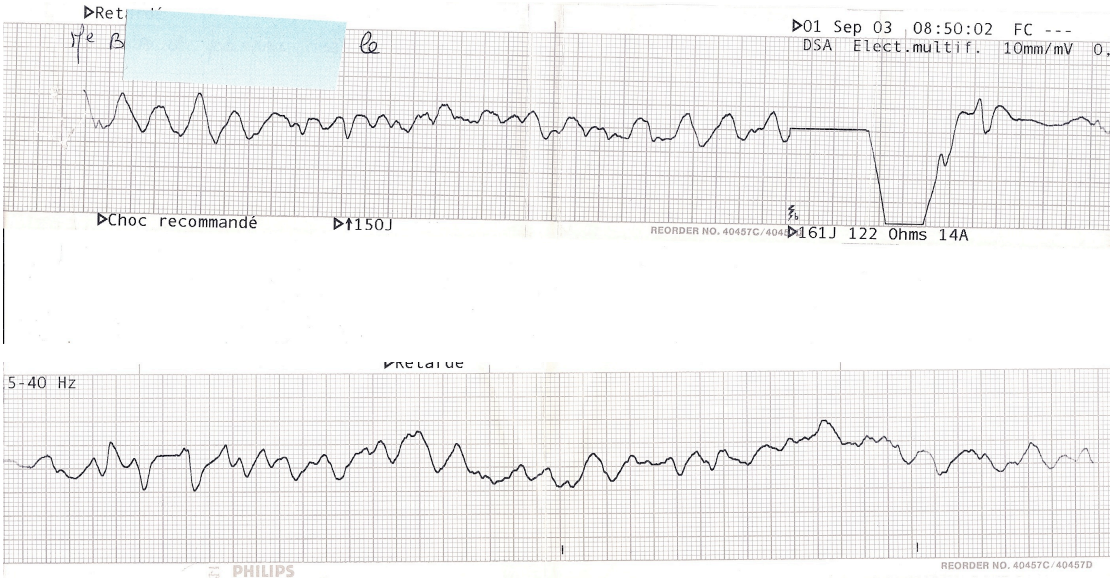
Mme B., une patiente d'une cinquantaine d'années est amenée aux urgences par son conjoint, car elle lui aurait dit avoir avalé une quantité importante de feuilles de laurier rose hachées ce jour dans un but suicidaire. L'heure d'ingestion et la quantité exacte ingérée ne sont pas connues.

B. Aux urgences

À son arrivée dans le service, la patiente est confuse mais elle marche.
Elle est bradycarde, sa pression artérielle systolique est de 150 mmHg et sa SpO_2 est à 84%.
Quelques minutes après son arrivée, elle se met à vomir, présente un « spasme » et perd connaissance.
Elle est donc rapidement prise en charge en salle de déchoquage où elle est ventilée au masque, perfusée puis intubée. Un défibrillateur semi-automatique est mis en place, qui ne propose pas de choc dans un premier temps.
En l'absence de pouls et d'activité cardiaque organisée, un massage cardiaque externe est débuté ; le médecin intervenant administre 5 mg d'adrénaline, puis du lactate et du bicarbonate.

Le centre antipoison et de toxicovigilance de Nancy est alors contacté et recommande la prise en charge de cette intoxication comme une intoxication digitalique, avec notamment l'administration sans délai de fragments Fab anti-digoxine si ceux-ci sont disponible (ce qui n'est pas le cas dans le centre hospitalier concerné)

La patiente présente ensuite des passages en fibrillation ventriculaire, déclenchant la demande de chocs électrique par le défibrillateur semi-automatique.



Plusieurs chocs sont délivrés, sans efficacité.

Après 45 minutes de réanimation, celle-ci est interrompue et le décès de la patiente est constaté.

C. Discussion

On peut tout d'abord noter que si « one leaf can kill an adult»(22) est peut être un peu exagéré, l'intoxication aiguë par le laurier rose à visée suicidaire comporte un réel risque vital. Cela reste toutefois une situation assez exceptionnelle, puisqu'il s'agit ici du seul cas de décès imputé à une intoxication digitalique d'origine végétale signalé aux centres antipoisons et de toxicovigilence français pour la période 2000-2010. (cf. Epidémiologie)

Chez cette patiente, l'indication d'administration de fragments Fab en bolus est indiscutable; seule fait défaut la disponibilité de l'antidote.
En l'absence d'immunothérapie disponible, l'administration de lidocaïne ou de phenytoïne aurait probablement dû être envisagée.

Par ailleurs, se vérifie également la notion de courante inefficacité du choc électrique dans l'intoxication aux hétérosides cardiotonique en l'absence d'antidote spécifique.

Dans un cas initialement très semblable(72), puisqu'il s'agissait d'un patient de 44 ans ayant ingéré quatre heures auparavant 100g de feuilles de laurier rose hachées, la prise en charge a pu être tout autre :
Son épouse ayant appelé le centre 15 de Grenoble et transmis ces informations et la pharmacie du CHU de Grenoble disposant d'un stock de Digidot®, l'équipe SMUR qui a pris en charge le patient a pu emporter 2 ampoules de 80 mg.
Le patient présentant des signes francs d'intoxication (bradycardie à 25/min, confusion et vomissement), il a bénéficié de l'administration pré-hospitalière de 160 mg de Digidot®.
Son état clinique s'est rapidement amélioré et les suites ont été simples puisque le patient a pu regagner son domicile après 48 heures d'hospitalisation.

Dans les intoxications massives par des plantes contenant des hétérosides cardiotoniques, la disponibilité dans des délais très brefs semble donc pouvoir jouer un rôle clé dans le pronostic des patients à l'état clinique préoccupant dès la prise en charge.

On retrouve toutefois dans la littérature quelques cas d'intoxications sévères où le patient est décédé malgré la mise en œuvre d'un tel traitement. Par exemple le cas d'un patient de 49 ans, aux Emirats Arabes Unis, ayant ingéré une infusion dont il semblait ignorer la nature (les prélèvements post-mortem ont retrouvé de l'oléandrine) est décédé à l'hôpital après avoir reçu des fragments Fab anti-digoxine dans un contexte de fibrillation ventriculaire (délai et posologie inconnues) (73)

Conclusion

L'intoxication aux plantes contenant des hétérosides cardiotoniques est relativement rare, mais sa gravité potentielle est réelle.

Toutefois, l'incidence de ces intoxications, et surtout des intoxications massives qui sont surtout dues aux confusions d'espèces botaniques et aux gestes suicidaires, risque d'augmenter :

En effet, on note un intérêt croissant de la population pour la nature, ses produits et ses remèdes, amenant de nombreuses plantes sauvages dans les assiettes, dans un but alimentaire ou à la recherche d'un bénéfice thérapeutique, avec dans ce cas, l'illusion d'une nature exclusivement bienfaisante, par opposition aux produits de synthèse pharmaceutiques.(74)
La bourrache et la consoude, principales sources de confusion avec la digitale sont particulièrement représentée dans cette « gastronomie sauvage »

Par ailleurs, les sites internet de type « suicide, mode d'emploi » se sont développés (25)(26) et font la part belle au laurier rose, à la digitale et même au thevetia, allant jusqu'à expliquer comment s'en procurer les graines par correspondance.(75)

Le traitement par fragments Fab est efficace et bien toléré. Il a tout à fait sa place dans les intoxications massives par les végétaux contenant des hétérosides cardiotoniques. Son coût est important, bien que le coût global de la prise en charge de ces intoxications soit difficile à évaluer(76). En effet, les données colligées à ce sujet sont rarement exhaustives et ne comprennent que rarement la durée d'hospitalisation, la durée de séjour en réanimation ou en unité de soins intensifs, la dose d'antidote administrée, etc. qui permettraient d'évaluer le surcoût (ou non) d'un traitement antidotique par rapport au traitement symptomatique seul.

Toutefois, dans les faits, le coût élevé de ces antidotes d'usage peu fréquent limite considérablement leur disponibilité, principalement dans les petits hôpitaux périphériques.(77)(78)(79)(80)

Une gestion rationnelle des stocks nationaux pourrait être envisagée efficacement à l'aide d'outils informatiques partagés par un ensemble de pharmacies hospitalières participantes, aidées utilement pour le dimensionnement du stock et les indications par les centres antipoison et de toxicovigilance.

Bibliographie

1. Lüderitz B. Cardiac Glycosides: William Withering (1741–1799). Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. 2005 Oct 1;14(1):61-62.

2. Guy Ducourthial. Atlas de la flore magique et astrologique de l'Antiquité [Internet]. [cité 2010 Avr 17];Available from: http://www.bium.univ-paris5.fr/ducourthial/

3. Delaveau P. Histoire et renouveau des plantes médicinales. Paris: A. Michel; 1982.

4. Fuch's Great Herbal [Internet]. [cité 2010 Avr 17];Available from: http://special.lib.gla.ac.uk/exhibns/month/oct2002.html

5. Withering W. An Account of the Foxglove and some of its Medical UsesWith Practical Remarks on Dropsy and Other Diseases [Internet]. 1785 [cité 2010 Avr 13]. Available from: http://www.gutenberg.org/etext/24886

6. Homolle E, Quevenne T. Mémoire sur la digitaline et la digitale. Baillilere; 1854.

7. Bruneton J. Plantes toxiques : végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux. 3 éd. Paris Cachan: Éditions Tec & Doc ; Éditions médicales internationales; 2005.

8. Libersa C. Médicaments en pathologie cardio-vasculaire. 2 éd. Paris: Masson; 1992.

9. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Paris: Éd. Tec & doc; 1999.

10. Melero CP, Medarde M, San Feliciano A. A Short Review on Cardiotonic Steroids and Their Aminoguanidine Analogues. Molecules. 2000 1;5(1):51-81.

11. Cardiac Glycosides [Internet]. [cité 2010 Mai 2];Available from: http://www.people.vcu.edu/~urdesai/car.htm

12. Alché E. Comprendre la physiologie cardiovasculaire. 3 éd. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2008.

13. [Anesthésie Hôpital Foch] [Internet]. [cité 2010 Avr 19];Available from: http://www.anesthesie-foch.org/s/article.php3?id_article=229

14. Reynaud J. La flore du pharmacien. Paris: Ed. Tec & Doc; 2002.

15. Warren B. Digitalis purpurea. Am. J. Cardiol. 2005 Fév 15;95(4):544.

16. Digitale pourpre/DIigitalis purpurea L. [Internet]. [cité 2010 Avr 17];Available from: http://uiabotanique.free.fr/activite/plantesimple/digital.htm

17. Roux D, Catier O. Botanique Pharmacognosie Phytothérapie. Editions Porphyre; 2007.

18. Usai M, Atzei AD, Marchetti M. Cardenolides content in wild Sardinian Digitalis purpurea L. populations. Nat. Prod. Res. 2007 Jul 20;21(9):798-804.

19. Valnet J. Phytothérapie. 6 éd. Paris: Vigot; 2001.

20. Pellati F, Bruni R, Bellardi MG, Bertaccini A, Benvenuti S. Optimization and validation of a high-performance liquid chromatography method for the analysis of cardiac glycosides in Digitalis lanata. J Chromatogr A. 2009 Avr 10;1216(15):3260-3269.

21. Nerium oleander L.(PIM 366) [Internet]. [cité 2010 Avr 17];Available from: http://www.inchem.org/documents/pims/plant/pim366.htm

22. Mack RB. "To see a world in a grain of sand and a heaven in a wild flower"--oleander poisoning. N C Med J. 1984 Nov;45(11):729-730.

23. Safadi R, Levy I, Amitai Y, Caraco Y. Beneficial Effect of Digoxin-Specific Fab Antibody Fragments in Oleander Intoxication. Arch Intern Med. 1995 Oct 23;155(19):2121-2125.

24. Barceloux DG. Medical Toxicology of Natural Substances. John Wiley and Sons; 2008.

25. Suicide Faq [Internet]. [cité 2010 Avr 19];Available from: http://fringe.davesource.com/Fringe/Information/Suicide_FAQ.html

26. POISON [Internet]. [cité 2010 Avr 19];Available from: http://www.ctrl-c.liu.se/~ingvar/methods/poison.html

27. Le muguet [Internet]. [cité 2010 Avr 16];Available from: http://www.poisoncentre.be/article.php?id_article=147

28. intoxications par muguet1999-2008 [Internet]. [cité 2010 Avr 16];Available from: http://www.chru-lille.fr/cap/ca5-08mai3.htm

29. Edgerton PH. Symptoms of digitalis-like toxicity in a family after accidental ingestion of lily of the valley plant. J Emerg Nurs. 1989 Jun;15(3):220-223.

30. Lemm-Ahlers U, Birkhahn H, Grobosch T, Lampe D. Intoxication with Convallaria majalis. Toxichem Krimtech. 2005;72(1).

31. Chushenko VN, Vinnik EV, Komissarenko NF, Stupakova ÉP, Petukhova TV, Zinchenko VV. Carbohydrates of the flowers of Convallaria majalis and C. keiskei. Chemistry of Natural Compounds. 1992 Mar 1;28(2):242-243.

32. Thevetia peruviana (Pers.)(PIM 527) [Internet]. [cité 2010 Avr 17];Available from: http://www.inchem.org/documents/pims/plant/thevetia.htm

33. Ambang Z, Bassi Dim J, Ndongo B, Ngoh D, Asanga N, Kosma P. Potentiel insecticide des extraits bruts des graines du laurier jaune (Thevetia peruviana K.) dans la protection des semences du maïs en stockage contre les charançons (Sitophilus zeamais Motsch). Bioscience Proceedings. 2009;15:1-8.

34. Scilla maritima L. Baker (PIM 479F, French) [Internet]. [cité 2010 Avr 17];Available

from: http://www.inchem.org/documents/pims/plant/pim479fr.htm

35. Kopp B, Krenn L, Draxler M, Hoyer A, Terkola R, Vallaster P, et al. Bufadienolides from Urginea maritima from Egypt. Phytochemistry. 1996 Mai;42(2):513-522.

36. Marcelle B. Étude d'un poison de flèches. jafr. 1944;14(1):47-49.

37. Villa A, Cochet A, Guyodot G. Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006. La Revue du Praticien. 2008 Avr 30;58:825-831.

38. NPDS Annual Reports [Internet]. [cité 2010 Avr 23];Available from: http://www.aapcc.org/dnn/NPDSPoisonData/NPDSAnnualReports/tabid/125/Default.aspx

39. Eddleston M, Warrell D. Management of acute yellow oleander poisoning. QJM. 1999 Sep 1;92(9):483-485.

40. Lin C, Yang C, Phua D, Deng J, Lu L. An outbreak of foxglove leaf poisoning. J Chin Med Assoc. 2010 Fév;73(2):97-100.

41. DOHERTY JE. Digitalis Glycosides Pharmacokinetics and Their Clinical Implications. Annals of Internal Medicine. 1973;79(2):229-238.

42. Doherty JE. Digitalis glycosides: clinical pharmacology. Adv Intern Med. 1979;24:287-309.

43. Senthilkumaran S, Saravanakumar S, Thirumalaikolundusubramanian P. Cutaneous absorption of Oleander: Fact or fiction. J Emerg Trauma Shock. 2009;2(1):43-45.

44. Nelson L, Shih RD, Balick MJ. Handbook of poisonous and injurious plants. Springer; 2007.

45. Blumenthal M, Council AB. The complete German Commission E monographs. Thieme; 1998.

46. Roberts DM, Southcott E, Potter JM, Roberts MS, Eddleston M, Buckley NA. Pharmacokinetics of digoxin cross-reacting substances in patients with acute yellow Oleander (Thevetia peruviana) poisoning, including the effect of activated charcoal. Ther Drug Monit. 2006 Déc;28(6):784-792.

47. Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique. Elsevier Masson; 2004.

48. Goodman DJ, Rossen RM, Cannom DS, Rider AK, Harrison DC. Effect of digoxin on atioventricular conduction. Studies in patients with and without cardiac autonomic innervation. Circulation. 1975 Fév;51(2):251-256.

49. Viala A. Toxicologie. 2 éd. Paris ;Cachan: Éd. Tec & Doc Lavoisier ;;Éd. médicales internationales; 2005.

50. Goldfrank L. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8 éd. New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division; 2006.

51. Mégarbane B. Intoxication aiguë par les digitaliques. Dans: Encyclopédie Orphanet. http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-digital.pdf:

52. Digitalis Intoxication, Vol. 3, No. 3, SEMJ [Internet]. [cité 2010 Avr 29];Available from: http://semj.sums.ac.ir/vol3/jul2002/DigToxicity.htm

53. Flanagan RJ, Taylor AA, Watson ID, Whelpton R. Fundamentals of analytical toxicology. John Wiley and Sons; 2007.

54. Parant F, Ducluzeau R, Lardet G, Gagnieu M, Moulsma M. [Antidigoxin Fab fragments and digoxin monitoring: a challenge for the biologist]. Ann. Biol. Clin. (Paris). 2003 Déc;61(6):645-653.

55. Dubuc A. Intoxication à la Digoxine. Pharmactuel [Internet]. 2000 Fév;33(1). Available from: http://www.pharmactuel.com/sommaires/200001/17-20.pdf

56. Prise en charge des intoxications aiguës : principes généraux. [Internet]. [cité 2010 Avr 29];Available from: http://www.poisoncentre.be/article.php?id_article=24

57. Tiwary AK, Poppenga RH, Puschner B. In vitro study of the effectiveness of three commercial adsorbents for binding oleander toxins. Clin Toxicol (Phila). 2009 Mar;47(3):213-218.

58. Krivoy N, Eisenman A. [Cholestyramine for digoxin intoxication]. Harefuah. 1995 Fév 1;128(3):145-147, 199.

59. Kinlay S, Buckley NA. Magnesium sulfate in the treatment of ventricular arrhythmias due to digoxin toxicity. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1995;33(1):55-59.

60. Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C, Vicaut E. Acute digitalis intoxication--is pacing still appropriate? J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1993;31(2):261-273.

61. Tsuruoka S, Wakaumi M, Yamamoto H, Ando H, Saito T, Fujimura A. Beta2-microglobulin adsorption column reduces digoxin trough level during hemodialysis: three case reports. Ther Drug Monit. 2004 Aoû;26(4):450-452.

62. Mégarbane B, Benyamina M, Baud F. Immunothérapie spécifique antidigitaliqueImmunotherapy with antidigitalis Fab fragments. Réanimation. 2002 Nov;11(7):540-547.

63. Smith TW, Haber E, Yeatman L, Butler VP. Reversal of advanced digoxin intoxication with Fab fragments of digoxin-specific antibodies. N. Engl. J. Med. 1976 Avr 8;294(15):797-800.

64. McMillin GA, Owen WE, Lambert TL, De BK, Frank EL, Bach PR, et al. Comparable Effects of DIGIBIND and DigiFab in Thirteen Digoxin Immunoassays. Clin Chem. 2002 Sep 1;48(9):1580-1584.

65. Pullen MA, Harpel MR, Danoff TM, Brooks DP. Comparison of non-digitalis binding properties of digoxin-specific Fabs using direct binding methods. Journal of

Immunological Methods. 2008 Juillet 31;336(2):235-241.

66. Dasgupta A, Emerson L. Neutralization of cardiac toxins oleandrin, oleandrigenin, bufalin, and cinobufotalin by digibind: Monitoring the effect by measuring free digitoxin concentrations. Life Sciences. 1998 Juillet 24;63(9):781-788.

67. Eddleston M, Rajapakse S, Rajakanthan, Jayalath S, Sjöström L, Santharaj W, et al. Anti-digoxin Fab fragments in cardiotoxicity induced by ingestion of yellow oleander: a randomised controlled trial. Lancet. 2000 Mar 18;355(9208):967-972.

68. Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. Réanimation. 2006 10;15(5):332-342.

69. Antman EM, Wenger TL, Butler VP, Haber E, Smith TW. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. Circulation. 1990 Jun;81(6):1744-1752.

70. Digibind Entire Monograph - Epocrates Online [Internet]. [cité 2010 Avr 26];Available from: https://online.epocrates.com/u/10a1836/Digibind

71. Maffè S, Cucchi L, Zenone F, Bertoncelli C, Beldì F, Colombo ML, et al. Digitalis must be banished from the table: a rare case of acute accidental Digitalis intoxication of a whole family. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2009 Sep;10(9):727-732.

72. Bourgeois B, Incagnoli P, Hanna J, Tirard V. [Nerium oleander self poisoning treated with digoxin-specific antibodies]. Ann Fr Anesth Reanim. 2005 Jun;24(6):640-642.

73. Wasfi IA, Zorob O, Al katheeri NA, Al Awadhi AM. A fatal case of oleandrin poisoning. Forensic Sci. Int. 2008 Aoû 6;179(2-3):e31-36.

74. Plantes sauvages comestibles [Internet]. [cité 2010 Mai 6];Available from: http://aupetitcolibri.free.fr/Plantes/Gastronomie_sauvage.html

75. Arachchillage DRJ, Hewapathirana N, Fernando DJS. The role of the internet in facilitating yellow oleander poisoning and in providing effective treatment. Eur. J. Intern. Med. 2007 Mar;18(2):167.

76. Mauskopf JA, Wenger TL. Cost-effectiveness analysis of the use of digoxin immune Fab(ovine) for treatment of digoxin toxicity. The American Journal of Cardiology. 1991 Déc 15;68(17):1709-1714.

77. Wiens MO, Zed PJ, Lepik KJ, Abu-Laban RB, Brubacher JR, Gorman SK, et al. Adequacy of antidote stocking in British Columbia hospitals: the 2005 Antidote Stocking Study. CJEM. 2006 Nov;8(6):409-416.

78. Gorman SK, Zed PJ, Purssell RA, Brubacher J, Willis GA. Antidote stocking in British Columbia hospitals. CJEM. 2003 Jan;5(1):12-17.

79. Ruscev M, Adnet F, Gamand P, Wipf P, Checinski A, Lapostolle F. [Availability of antidotes in emergency]. Presse Med. 2009 Déc;38(12):1861-1862.

80. Dart RC, Borron SW, Caravati EM, Cobaugh DJ, Curry SC, Falk JL, et al. Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care. Ann Emerg Med. 2009 Sep;54(3):386-394.e1.

81. 150 cases digitalis intox Fab.pdf.

82. Moulsma M, Lacassie É, Boudre I, Gaulier J, Delafosse B, Lardet G. A propos d'un cas d'intoxication volontaire au Laurier rose (Nerium oleander L., Apocynaceae)A non fatal case of self poisoning by the pink bay-tree (Nerium oleander L., Apocynaceae). Annales de Toxicologie Analytique. 2000;12(2):9 pages.

83. Driggers DA, Solbrig R, Steiner JF, Swedberg J, Jewell GS. Acute oleander poisoning. A suicide attempt in a geriatric patient. West. J. Med. 1989 Déc;151(6):660-662.

84. Bovenkamp, Jeurissen, Pelgrom, Spijkerboe, Riel. Beoordeling van de

gezondheidsrisico's van 'verboden kruiden' [Evaluation of the health risks associated with so-called banned herbs]. 2009 Jun 15;

85. Zhao M, Bai L, Wang L, Toki A, Hasegawa T, Kikuchi M, et al. Bioactive cardenolides from the stems and twigs of Nerium oleander. J. Nat. Prod. 2007 Jul;70(7):1098-1103.

86. Iizuka M, Warashina T, Noro T. Bufadienolides and a new lignan from the bulbs of Urginea maritima. Chem. Pharm. Bull. 2001 Mar;49(3):282-286.

87. Krenn L, Kopp B. Bufadienolides from animal and plant sources. Phytochemistry. 1998 Mai;48(1):1-29.

88. Barrueto F, Jortani SA, Valdes R, Hoffman RS, Nelson LS. Cardioactive steroid poisoning from an herbal cleansing preparation. Annals of Emergency Medicine. 2003 Mar;41(3):396-399.

89. Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C. Clinical features and management of digitalis poisoning--rationale for immunotherapy. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1993;31(2):247-260.

90. Kelman AW, Sumner DJ, Lonsdale M, Lawrence JR, Whiting B. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of cardiac glycosides. Br J Clin Pharmacol. 1980 Aoû;10(2):135-143.

91. Desglucocheirotoxin [Internet]. Dans: Spectroscopic Data of Steroid Glycosides: Cardenolides and Pregnanes. 2006 [cité 2010 Avr 24]. p. 2185-2186.Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-39576-0_105

92. Digibind Entire Monograph - Epocrates Online [Internet]. [cité 2010 Mai 5];Available from: zotero://attachment/216/

93. Simpkiss M, Holt D. Digitalis poisoning due to the accidental ingestion of foxglove leaves. Ther Drug Monit. 1983 Jun;5(2):217.

94. Jouk PS, Danel V, Bovier-Lapierre M, Frappat P, Barret L, Rossignol AM, et al.

[Digitalis poisoning in children. Treatment with anti-digoxin Fab antibody fragments. Apropos of a case and a discussion of therapeutic indications]. Pediatrie. 1986 Mai;41(3):237-242.

95. Jacquin M, Université de Franche-Comté. Digitalis purpurea et Digitalis lanata de l'historique aux intoxications, en passant par l'étude chimique et leur intérêt en médecine. [S.l.]: [s.n.]; 2006.

96. Xu H, Liu G, Zhu S, Hong G, Liu H, Wu Q. Digoxin derivatives substituted by alkylidene at the butenolide part. Steroids. 2010 Jun;75(6):419-423.

97. Bateman DN. Digoxin-specific antibody fragments: how much and when? Toxicol Rev. 2004;23(3):135-143.

98. Lapostolle F, Borron SW, Verdier C, Taboulet P, Guerrier G, Adnet F, et al. Digoxin-specific Fab fragments as single first-line therapy in digitalis poisoning. Crit. Care Med. 2008 Nov;36(11):3014-3018.

99. Hollman A. Drugs for atrial fibrillation. Digoxin comes from Digitalis lanata. BMJ. 1996 Avr 6;312(7035):912.

100. Brubacher JR, Lachmanen D, Ravikumar PR, Hoffman RS. Efficacy of digoxin specific Fab fragments (Digibind®) in the treatment of toad venom poisoning. Toxicon. 1999 Juin;37(6):931-942.

101. Assez N, Delangue C, Dherbecourt V. [Efficiency digoxin-specific antibody FAB fragment (Digitot) after a late diagnosis in digitalis poisoning]. Ann Fr Anesth Reanim. 2009 Fév;28(2):178-179.

102. Keenan SM, DeLisle RK, Welsh WJ, Paula S, Ball WJ. Elucidation of the Na+, K+-ATPase digitalis binding site. J. Mol. Graph. Model. 2005 Jun;23(6):465-475.

104. Girre L. Guide des baies toxiques des jardins et campagnes. Delachaux & Niestle; 2001.

105. Couplan F. Guide des plantes sauvages comestibles et toxiques. Lausanne: Delachaux et Niestlé; 1994.

106. Gaillard Y, Cheze M, Pépin G. Intoxications humaines par les végétaux supérieurs : revue de la littérature [Internet]. [cité 2010 Avr 19];Available from: http://www.john-libbey-eurotext.fr/e-docs/00/00/C5/29/article.phtml

107. Kupper J, Reichert C. [Intoxications with plants]. Ther Umsch. 2009 Mai;66(5):343-348.

108. Ramlakhan SL, Fletcher AK. It could have happened to Van Gogh: a case of fatal purple foxglove poisoning and review of the literature. Eur J Emerg Med. 2007 Déc;14(6):356-359.

109. Petitfils J. L'affaire des Poisons : crimes et sorcellerie au temps du Roi-Soleil. [Paris]: Perrin; 2009.

110. Georges A. Les Hétérosides cardiotoniques de la digitale et leurs dérivés semi-synthétiques : Par A. Georges. Maloine; 1967.

111. Martin-Guyon M. Les plantes à hétérosides cardiotoniques. s.n.; 1993.

112. Rajapakse S. Management of yellow oleander poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2009 Mar;47(3):206-212.

113. Fiévet-Izard M. Médicaments d'antan des pharmaciens d'aujourd'hui. Paris: J. Lyon; 2002.

114. Cummins RO, Haulman J, Quan L, Graves JR, Peterson D, Horan S. Near-fatal yew berry intoxication treated with external cardiac pacing and digoxin-specific FAB antibody fragments. Annals of Emergency Medicine. 1990 Jan;19(1):38-43.

115. Shumaik GM, Wu AW, Ping AC. Oleander poisoning: treatment with digoxin-specific Fab antibody fragments. Ann Emerg Med. 1988 Jul;17(7):732-735.

116. Haynes BE, Bessen HA, Wightman WD. Oleander tea: herbal draught of death. Ann Emerg Med. 1985 Avr;14(4):350-353.

117. Langford SD, Boor PJ. Oleander toxicity: an examination of human and animal toxic exposures. Toxicology. 1996 Mai 3;109(1):1-13.

118. Cohen Y, Jacquot C. Pharmacologie. Elsevier Masson; 2008.

119. CHEUNG K, URECH R, TAYLOR L, DUFFY P, RADFORD D. Plant cardiac glycosides and digoxin Fab antibody. Journal of Paediatrics and Child Health. 1991;27(5):312-313.

120. Kapitanyan R. Plant Poisoning, Glycosides - Cardiac: eMedicine Emergency Medicine. 2009 Jan 27 [cité 2010 Avr 17];Available from: http://emedicine.medscape.com/article/816781-overview

121. Bremness L. Plantes aromatiques et médicinales. [Nouvelle éd.]. Paris: le Grand livre du mois; 2005.

122. PLANTES MEDICINALES [Internet]. [cité 2010 Avr 19];Available from: http://www.jardinyr.com/site/pdynam/collecti/medilist.html

123. Thierry S, Blot F, Lachérade JC, Lefort Y, Franzon P, Brun-Buisson C. Poisoning with foxglove extract: favorable evolution without Fab fragments. Intensive Care Med. 2000 Oct;26(10):1586.

124. Frohne D, Pfänder HJ. Poisonous plants. Wiley-Blackwell; 2005.

125. poisons et molécules végétales [Internet]. [cité 2010 Avr 17];Available from: http://poisons-naturels-therapeutiques.e-monsite.com/rubrique,molecules-

vegetales,180629.html

126. Ikeda Y, Fujii Y, Nakaya I, Yamazaki M. Quantitative Hplc Analysis of Cardiac Glycosides in Digitalis purpurea Leaves. Journal of Natural Products. 1995 Juin 1;58(6):897-901.

127. Robertson LW, Chandrasekaran A, Reuning RH, Hui J, Rawal BD. Reduction of digoxin to 20R-dihydrodigoxin by cultures of Eubacterium lentum. Appl Environ Microbiol. 1986 Jun;51(6):1300-1303.

128. Warrell DA. Researching nature's venoms and poisons. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 2009 Sep;103(9):860-866.

129. Camphausen C, Haas NA, Mattke AC. Successful treatment of oleander intoxication (cardiac glycosides) with digoxin-specific Fab antibody fragments in a 7-year-old child: case report and review of literature. Z Kardiol. 2005 Déc;94(12):817-823.

130. Colls. Three very unwise men. BMJ. 1999 Jun 26;318(7200):1729.

131. Gowda RM, Cohen RA, Khan IA. Toad venom poisoning: resemblance to digoxin toxicity and therapeutic implications. Heart. 2003 Avr;89(4):e14-e14.

132. Schreiber D. Toxicity, Digitalis: eMedicine Emergency Medicine. 2009 Déc 2 [cité 2010 Avr 17];Available from: http://emedicine.medscape.com/article/814404-overview

133. Kurowski V, Iven H, Djonlagic H. Treatment of a patient with severe digitoxin intoxication by Fab fragments of anti-digitalis antibodies. Intensive Care Medicine. 1992 Juillet 1;18(7):439-442.

134. Houlberg E, Blicher TME. [Treatment of severe digoxin intoxication with antidote]. Ugeskr. Laeg. 2008 Oct 13;170(42):3339.

135. Llamas KA. Tropical flowering plants. Timber Press; 2003.

136. Danel V, Mégarbane B. Urgences toxicologiques de l'adulte. Editions Arnette; 2009.

RESUME DE LA THÈSE

Les intoxications digitaliques non médicamenteuses sont rares, mais leur gravité peut être majeure.
Après une description des hétérosides en cause et des végétaux les contenants, nous en présentons l'intoxication et sa prise en charge, que nous illustrons par la présentation et l'étude de deux cas cliniques d'intoxications sévères par des plantes contenant des hétérosides cardiotoniques.

TITRE EN ANGLAIS

Non-drug digitalis poisoning : a real risk.
About two cases.

THÈSE DE MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2010

MOTS CLÉS

Intoxication, Digitaliques, Digitale, Laurier Rose, Fragments Fab

Faculté de Médecine de Nancy
9, ave de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex