

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2019

THESES 2019 TOU3 2051

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

CREYX Cécile

**INTOXICATIONS AUX PLANTES DIGITALIQUES-LIKE POUVANT ÊTRE TRAITEES
PAR ANTICORPS ANTI-DIGITALIQUES, ILLUSTRÉES DE CAS ISSUS DU CENTRE
ANTIPOISON DE TOULOUSE**

9 septembre 2019

Directeur de thèse : Docteur DELCOURT Nicolas

JURY

Président : Professeur CUSSAC, Daniel
1er assesseur : Docteur DELCOURT, Nicolas
2ème assesseur : Professeur FRANCHITTO, Nicolas
3ème assesseur : Docteur FABRE, Laurie

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul
Sabatier au 1^{er} janvier 2019

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie – Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAEEVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. Olichon A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. Sainte-Marie Y.	Physiologie
		M. Stigliani J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitolo-Universitaires	Assistant Associé des Universités
Mme LARGEAUD L.	
M. MOUMENI A.	Mme MARTINI H Physiologie
M. METSU D.	
Mme PALUDETTO M.N.	
M. PAGES A.	
Mme SALABERT A.S	

REMERCIEMENTS

Je remercie tout d'abord l'ensemble des membres du jury, qui ont accepté de participer à ma soutenance de thèse.

Je souhaite exprimer ma gratitude envers Monsieur Daniel Cussac, Professeur des Universités, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Je remercie vivement Monsieur Nicolas Delcourt, Maître de Conférences, pour avoir accepté de me guider et de me conseiller lors de la rédaction de cette thèse.

J'adresse aussi mes remerciements au Professeur Nicolas Franchitto, Chef de service du Centre Antipoison et de Toxicovigilance de Toulouse, pour m'avoir accueilli dans ce service lors d'un de mes stages d'externat, où l'inspiration d'une thèse sur les plantes a débuté pour aboutir aujourd'hui à cet ouvrage.

Je suis particulièrement reconnaissante à mon Maître de stage, Madame Fabre, ainsi qu'à ses associés, Monsieur Fonda et Monsieur Le Duff, pour m'avoir transmis les ficelles du métier, pour leurs bons conseils et pour les souvenirs que je garde de ma première expérience professionnelle au sein d'une équipe formidable.

Je tiens aussi à saluer les externes en pharmacie du Centre Antipoison de Toulouse pour m'avoir aidé dans la collecte des données exploitées dans la suite de ce mémoire.

Enfin, je voudrais mettre en lumière toutes les personnes qui m'ont accompagnée pendant l'avancée de cette entreprise. Je remercie ainsi de leur soutien ma famille et mes amis, qui m'ont encouragée dans la rédaction de ce projet, mais aussi, et surtout, tout au long de mes études.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIÈRES	5
TABLE DES FIGURES.....	11
LISTE DES TABLEAUX	12
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION.....	13
PARTIE I : GENERALITES	15
I- Epidémiologie	15
1. Dans le monde	15
2. En France	16
II- Les hétérosides cardiotoniques.....	19
1. Structure des hétérosides cardiotoniques	19
A. Structure commune.....	19
B. Principaux hétérosides cardiotoniques	19
a. Les Bufadiénolides	20
b. Les Cardénolides	21
C. Relation structure- activité.....	21
2. Mécanisme d'action des hétérosides cardiotoniques	22
A. Action sur le cœur	22
a. Effet inotrope positif	22
b. Effet chronotrope négatif (bradycardisant) et dromotrope négatif (diminution de la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire)	23
c. Effet bathmotrope positif	24
B. Action extra-cardiaque	24
a. Equilibre ionique	24

b.	Rein	24
c.	Vaisseaux sanguins	25
d.	Système nerveux central	25
e.	Tube digestif	25
3.	Toxicocinétique	26
A.	Absorption	26
B.	Distribution	27
C.	Métabolisme.....	28
D.	Elimination	29
4.	Facteurs pouvant influencer la toxicocinétique	31
A.	Etat physiologique pouvant modifier la toxicocinétique	31
B.	Pathologies et événements externes pouvant impacter la toxicocinétique 33	
C.	Prise de médicaments.....	35
III-	Plantes concernées.....	36
1.	Le laurier rose (<i>Nerium oleander</i> L.).....	36
a.	Botanique	36
b.	Toxicologie.....	37
2.	Le laurier jaune (<i>Thevetia peruviana</i> ou <i>Thevetia neriifolia</i>)	39
a.	Botanique	39
b.	Toxicologie.....	42
c.	Dose toxique et dose létale de <i>Nerium oleander</i> et <i>Thevetia peruviana</i> 42	
3.	Les digitales	45
A.	La digitale pourpre (<i>Digitalis purpurea</i>)	45
a.	Botanique	45

b.	Toxicologie.....	47
B.	La digitale laineuse (<i>Digitalis lanata</i>)	49
a.	Botanique	49
b.	Toxicologie.....	50
C.	La digitale à grandes fleurs (<i>Digitalis grandiflora</i>).....	52
a.	Botanique	52
b.	Toxicologie.....	53
D.	Autres digitales.....	54
c.	Dose toxique et dose létale des digitales	54
4.	Le muguet (<i>Convallaria majalis</i>)	55
a.	Botanique	55
b.	Toxicologie.....	58
c.	Dose toxique et dose létale de <i>Convallaria majalis</i>	59
5.	Le Strophanthus (<i>Strophanthus gratus</i>)	60
a.	Botanique	60
b.	Toxicologie.....	63
c.	Dose toxique et dose létale de <i>Strophanthus gratus</i>	63
6.	La Scille (<i>Drimia maritima</i> L. Stearn = <i>Urginea maritima</i> L. Baker = <i>Charybdis maritima</i> L. = <i>Urginea scilla</i> Steinh = <i>Scilla maritima</i> L.)	64
a.	Botanique	64
b.	Toxicologie.....	66
c.	Dose toxique et dose létale de <i>Drimia maritima</i> L.	67
7.	L'Hellébore noir (<i>Helleborus niger</i>).....	68
a.	Botanique	68
b.	Toxicologie.....	70
c.	Dose toxique et dose létale de <i>Helleborus niger</i>	71

IV-	Tableaux cliniques des intoxications aux digitaliques-like	72
1.	Expositions aiguës	72
A.	Symptômes gastro-intestinaux	72
B.	Symptômes cardio-vasculaires.....	72
C.	Symptômes neuropsychiques	73
D.	Impact électrolytique	74
E.	Allergie	74
F.	Symptômes cutanés.....	74
2.	Exposition chronique	75
	PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE DES INTOXICATIONS.....	76
I-	Prise en charge hospitalière	76
1.	Induction de vomissements et lavage gastrique	76
2.	Charbon végétal activé (Toxicarb®).....	77
3.	Les laxatifs	78
II-	Un antidote : le DigiFab®	79
1.	Histoire.....	79
A.	Historique des spécialités utilisées en France	79
B.	Production des fragments Fab des anticorps antidigitaliques.....	80
2.	Indications	80
A.	Recours au DigiFab®.....	81
3.	Mécanisme d'action	81
4.	Pharmacocinétique	82
5.	Posologie	83
A.	Neutralisation équimolaire : risque vital immédiat	83
B.	Neutralisation semi-molaire : risque vital potentiel.....	84
C.	Dose ingérée et taux plasmatiques inconnus	85

6.	Conservation, préparation et administration	85
7.	Effets indésirables	86
8.	Contre-indications	87
9.	Coût et répartition.....	87
III-	Traitements symptomatiques	88
1.	Compensation des pertes hydro-électriques	88
2.	Atropine.....	88
3.	Indisponibilité des anticorps antidigitaliques.....	89
4.	Epuration extracorporelle	92
IV-	Méthodes analytiques et suivi des concentrations	93
1.	Suivi des concentrations	93
2.	Méthodes analytiques	93
A.	Techniques radio-immunologiques.....	94
B.	Méthode immunologique en phase homogène.....	94
C.	Méthodes immunologiques séquentielles.....	95
D.	Immunodosage après ultrafiltration	95
CHAPITRE 2 : MATERIELS ET METHODES		97
I-	Source et recueil des données.....	97
1.	Données relatives au dossier	97
2.	Détermination de l'espèce en cause	98
II-	Définition de cas.....	98
1.	Cas d'exposition.....	98
2.	Cas d'intoxication	98
III-	Analyse des données	99
1.	Plan d'analyse des données	99
2.	Evaluation de la gravité de l'intoxication.....	99

3. Evaluation de l'imputabilité de l'intoxication.....	99
4. Biais	100
5. Les critères d'inclusion des cas d'intoxication	100
6. Les critères d'exclusion des cas d'intoxication	100
CHAPITRE 3 : RESULTATS.....	101
PARTIE 1 : LE LAURIER ROSE	101
I- Etude rétrospective	101
II- Illustration : Cas d'une intoxication au laurier rose, données du Centre Antipoison de Toulouse, 2017	108
1. Histoire de la maladie.....	108
3. A l'hôpital	108
PARTIE 2 : LE MUGUET	111
I- Etude rétrospective	111
III- Illustration : Cas d'une intoxication au muguet, avec les données du Centre Antipoison de Toulouse, 2018	113
1. Histoire de la maladie.....	113
2. A l'hôpital	113
PARTIE 3 : LA DIGITALE.....	114
I- Etude rétrospective	114
CHAPITRE 4 : DISCUSSION ET CONCLUSION	116
BIBLIOGRAPHIE	119
ANNEXES.....	128
Tableau 14 : Liste non-exhaustive des cardénolides les plus fréquents [46]	128

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Structure commune des hétérosides cardiotoniques [11].....	19
Figure 2 : Structure des bufadiénolides [13]	20
Figure 3 : Structure des cardénolides [14].....	21
Figure 4 : Mécanisme d'action des digitaliques sur la pompe Na ⁺ K ⁺ ATPase [17]...	22
Figure 5 : Système de conduction électrique du cœur [21]	23
Figure 6 : Digitoxine [26].....	27
Figure 7 : Ouabaine [27].....	27
Figure 8 : Cycle entéro-hépatique de la digoxine [30]	28
Figure 9 : Nerium oleander [38].....	36
Figure 10 : Nerium oleander [39].....	37
Figure 11 : Structure de l'oléandrine [46].....	38
Figure 12: Thevetia peruviana [47], [48]	39
Figure 13 : Digitalis purpurea [64].....	45
Figure 14 : Structure des hétérosides de la digitale pourpre [68]	48
Figure 15 : Digitalis lanata [70]	49
Figure 16 : Structure des hétérosides de la digitale laineuse [68]	51
Figure 17 : Digitalis grandiflora [71], [72]	52
Figure 18 : Convallaria majalis [75], [76]	55
Figure 19 : Ail des ours - Colchique – Muguet [82].....	57
Figure 20 : Structure des hétérosides du muguet [88].....	59
Figure 21 : Strophanthus gratus [92]	60
Figure 22 : Répartition du Strophanthus en Afrique [93].....	60
Figure 23 : Ouabaine [99].....	63
Figure 24 : Drimia maritima L. Stearn [101], [102]	64
Figure 25 : Helleborus niger [106], [107]	68
Figure 26 : Structure des hétérosides de l'hellébore noir [111].....	71
Figure 27 : Cupule digitalique [117]	73
Figure 28 : Clivage des anticorps en fragments Fc et Fab par la papaïne [128].....	80
Figure 29 Mécanisme d'action du DigiFab® [129]	81

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Rapport épidémiologique de 2006 en France [9].....</i>	<i>17</i>
<i>Tableau 2 : Etude épidémiologique des intoxications au laurier rose de 1999 à 2016 [10]</i>	<i>18</i>
<i>Tableau 3 : Synthèse des paramètres pharmacocinétiques de certains hétérosides cardiotoniques [30]–[34][35]</i>	<i>30</i>
<i>Tableau 4 : Séries des hétérosides de la digitale pourpre [68].....</i>	<i>48</i>
<i>Tableau 5 : Séries des hétérosides de la digitale laineuse [68].....</i>	<i>51</i>
<i>Tableau 6 : Liste des hétérosides de la scille [51]</i>	<i>67</i>
<i>Tableau 7 : Caractéristiques pharmacocinétiques de la digoxine, de la digitoxine et de l'oléandrine impactant l'efficacité de la technique d'hémodialyse [19], [143]</i>	<i>92</i>
<i>Tableau 8 : Laurier rose - Statistiques des appels passés au Centre Antipoison de Toulouse en 2017.....</i>	<i>103</i>
<i>Tableau 9 : Laurier rose - Statistique des appels passés au Centre Antipoison de Toulouse en 2018.....</i>	<i>105</i>
<i>Tableau 10 : Laurier rose - Statistique des appels passés au Centre Antipoison de Toulouse en 2017 et 2018.....</i>	<i>107</i>
<i>Tableau 11 : Muguet - Statistiques des appels passés au Centre Antipoison de Toulouse en 2017 et 2018.....</i>	<i>112</i>
<i>Tableau 12 : Digitale - Statistiques des appels passés au Centre Antipoison de Toulouse en 2017 et 2018.....</i>	<i>115</i>
<i>Tableau 13 : Etude épidémiologique des intoxications au laurier rose de 1999 à 2016 [10].</i>	<i>116</i>
<i>Tableau 14 : Liste non-exhaustive des cardénolides les plus fréquents [46].....</i>	<i>128</i>

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

L'exposition des Hommes aux plantes, que cela soit par voie orale, par contacts cutanés ou oculaires est très fréquente. Bien que la majorité de ces contacts soient inoffensifs, certaines plantes possèdent, même à faible dose, un potentiel toxique dangereux voire létal, qu'il est important de connaître.

Les circonstances d'expositions aux plantes toxiques sont majoritairement accidentelles, mais peuvent aussi être intentionnelles par abus dans le cas d'usages récréatifs ou lorsque les plantes sont utilisées à des fins suicidaires.

L'ensemble des plantes faisant l'objet d'appels aux Centres Antipoisons peuvent être regroupées en 4 catégories en fonction de leur toxidromes : cardiotoxiques, neurotoxiques, cytotoxiques et à toxicité gastro-intestinale ou hépatique.

Au sein des plantes ayant un effet prédominant cardiotoxiques, on peut distinguer d'autres sous-catégories en fonction de leur spécificité d'action :

- Les plantes à hétérosides cardiotoniques : *Nerium oleander*, *Thevetia peruviana*, *Digitalis purpurea*, *Convallaria majalis*,...qui agissent en bloquant la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ et en augmentant le tonus vagal.
- Les plantes ouvrant les canaux sodiques : *Aconitum spp*, *Kalmia latifolia*, *Leucothoe spp*, *Lyonia spp*, *Pieris floribunda*, *Rhododendron spp*
- Les plantes qui bloquent les canaux sodiques et calciques avec des effets digitalique-like : *Veratrum viride*, *Taxus spp*, *Zigadenus fremontii*
- Plantes à effets anticholinergiques : *Atropa belladonna*, *Datura stramonium*, *Brugmasia candida*

Cette thèse ne s'intéressera qu'aux plantes cardiotoxiques digitaliques-like, agissant sur la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase et contenant des hétérosides cardiotoniques, sur lesquels des anticorps antidigitaliques (spécialité DigiFab®) pourront se lier pour exercer leur action antidotique.

Le but de cet exposé est de discerner, au sein des plantes à hétérosides cardiotoniques, celles pouvant entraîner des empoisonnements sévères de celles dont l'exposition n'est pas inquiétante pour la santé des patients.

Ceci dans l'intention d'améliorer la prise en charge précoce par les officinaux, des patients exposés à certaines plantes de nos régions. En connaissant les mécanismes d'actions, les symptômes, les risques et les évolutions attendues, les pharmaciens officinaux peuvent permettre d'éviter des séjours hospitaliers inutiles, ou à l'inverse de détecter une exposition grave nécessitant une intervention médicale.[1], [2]

PARTIE I : GENERALITES

I- Epidémiologie

Les intoxications par les plantes représentent une part mineure de l'ensemble des intoxications recensées par les centres antipoison.

La plupart du temps de nature accidentelles, elles concernent de jeunes enfants à l'âge de l'exploration et du réflexe main-bouche (tranche d'âge de 1 à 4 ans) et sont de gravité quasi-nulle à modérée du fait de la faible quantité de plantes ingérée [3], [4].

De manière générale, les intoxications sont la conséquence d'un défaut d'appréciation du risque, de confusions avec des plantes comestibles ou encore d'intoxications volontaires à visées suicidaires.

Cependant, au sein des intoxications par les plantes de tous genres confondus, celles qui surviennent suite à l'ingestion de plantes contenant des hétérosides cardiotoniques, bien que plus rares, sont de conséquences nettement plus graves.

1. Dans le monde

En Belgique, en 2015 et 2016, le centre antipoison de Bruxelles rapporte respectivement 2125 et 1997 appels suite à l'exposition à un toxique entrant dans la catégorie « plantes et champignons », soit environ 4.7% et 4.4% des expositions à des substances toxiques en général. La tranche d'âge majoritaire pour ce type d'exposition concerne sans surprise les enfants de 1 à 4 ans (41% en 2015 et 38% en 2016) [5], [6].

Au Royaume-Uni, le rapport du NPIS (National Poisons Information Service) de 2015-2016 rapporte un pourcentage similaire, se basant sur le nombre d'appels téléphoniques au NPIS et sur le nombre de consultations de la base de données TOXBASE®. Cette base de données est une source d'informations fiables et de

conseils accessibles aux professionnels de santé britanniques via internet, ou grâce à une application mobile, pour la prise en charge des patients ayant été exposés à des toxiques [7].

Aux Etats-Unis en 2016, le NPDS (National Poison Data System) recense 45150 cas d'intoxications par les plantes soit 2,37% des intoxications toutes causes confondues. Ce chiffre diffère un peu de nos moyennes françaises, ce qui est certainement dû aux critères d'inclusion plus ou moins restreints dans les tableaux statistiques.

Dans la population pédiatrique de moins de 5 ans, les intoxications par les plantes représentent 27565 cas, soit environ 60% des intoxications de la population totale.

Les intoxications par glycosides cardiotoniques représentent quant à eux une part très faible des intoxications par les plantes (1.7 %) [8].

2. En France

Dans le dernier rapport complet de 2006, une étude recueillant les données des centres antipoison de France a révélé que sur l'ensemble des intoxications recensées, 6200 cas (soit 4,8%), concernait les intoxications par les plantes (cf. Tableau 1) [9].

Tableau 1 : Rapport épidémiologique de 2006 en France [9]

En 2006	Exposition accidentelle à un toxique	Exposition volontaire à un toxique
Nombre total de personne	108 741	18 344
Exposition par les plantes (en nombre de personne et %)	5 875 soit 5,4%	325 soit 1,8%
Tranche d'âge majoritaire	1-4 ans (45%)	10-49 ans (80%)
Sexe ratio	49,5% femmes pour 50,5% hommes	62,4% femmes pour 37,6% hommes
Circonstances	Spécialité pharmaceutique 28% Produit domestique/ménager 19,2% Substance chimique 8,5%	92,6% = acte suicidaire 3,9% = acte criminel 3,4 % = toxicomanie/addiction
Intoxications mortelles	0,4 pour 1000	Concernant les suicides : 4,9 pour mille

Une étude rétrospective plus récente ciblant spécifiquement les intoxications par le laurier rose entre 1999 et 2016, a montré que les intoxications par le laurier rose sont en nette augmentation depuis 2004 (26,8 cas pour 1000 dossiers contre 53,4 cas pour 1000 dossiers en 2016) [10]. Cependant, la gravité de ces intoxications ne varie pas, restant pour la plupart de gravité nulle ou faible (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Etude épidémiologique des intoxications au laurier rose de 1999 à 2016

[10]

Entre 1999 et 2016	Mono-exposition au laurier rose
Nombre total de personne	4009
Tranche d'âge	< 5 ans (58%) 6-15 ans = 11% 16-65 ans = 21% >65 ans = 3% Age inconnu = 7%
Sexe ratio	Environ autant d'hommes que de femmes
Gravité	Nulle = 79% des cas Faible = 10% des cas Moyenne = 3% des cas Forte = 1% des cas Inconnue = 7% des cas
Intoxications mortelles	0,1% des cas (conduite suicidaire)

II- Les hétérosides cardiotoniques

1. Structure des hétérosides cardiotoniques

A. Structure commune

Un hétéroside est l'association d'une partie non glucosidique, appelée génine, retrouvée dans sa forme complète (un noyau cyclopentanoperhydrophenanthrene, un cycle lactone non saturé en C17 et un radical hydroxyle en C14) dans les hétérosides cardiotoniques. La génine est porteuse de l'activité cardiotonique.

D'autre part, on retrouve un radical en C3, composé d'un ou plusieurs oses qui diffèrent selon les hétérosides. Ce radical conditionne la variation d'hydrosolubilité, de potentiel de pénétration dans la cellule et de métabolisme des différents hétérosides [3].

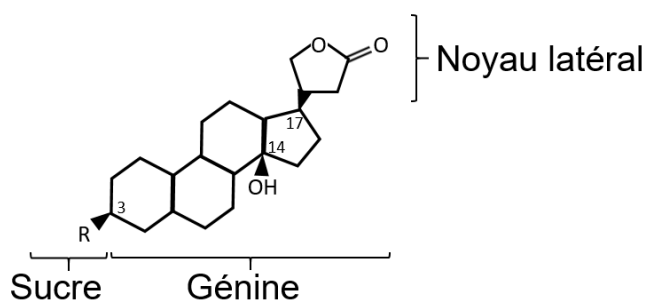


Figure 1 : Structure commune des hétérosides cardiotoniques [11]

B. Principaux hétérosides cardiotoniques

Il existe deux familles d'hétérosides cardiotoniques : les Cardénolides et les Bufadiénolides.

a. Les Bufadiénolides

Ce sont les hétérosides cardiotoniques (en C24), que l'on peut retrouver dans le venin de serpent (*Rhabdophis spp.*), mais aussi dans celui des crapauds du genre *Bufo*, qui a donné son nom à la famille, et chez une sous-espèce de coléoptères du genre *Photinus*. La présence de bufadiénolides dans le règne animal reste cependant très faible et s'explique souvent par leur chaîne alimentaire. On retrouve plus fréquemment les hétérosides de type bufadiénolides dans de nombreuses plantes dont les scilles (genre *Scilla*), les hellébores (genre *Helleborus* [11] et *Eranthis*) et d'autres comme certaines du genre *Kalanchoe*, *Bowiea*, *Moraea*, *Homeria*, *Cotyledon*, *Bersama*, *Melianthus* et *Thesium*...[12]

Cette famille regroupe aux moins sept hétérosides cardiotoniques différents, ayant la particularité d'avoir un noyau lactone à six chaînons (δ -lactone) en C17.

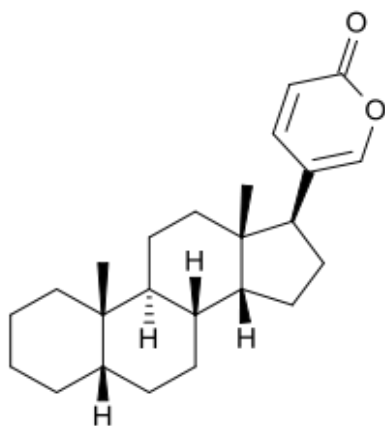


Figure 2 : Structure des bufadiénolides [13]

b. Les Cardénolides

Ce sont les hétérosides cardiotoniques les plus fréquemment retrouvés. Ils sont caractérisés par une structure génine avec une lactone à cinq chaînons (γ -lactone) $\alpha\beta$ insaturée en C17. On retrouve ce squelette en C23 présent notamment dans les digitales, le laurier rose, le laurier jaune, les strophanthus, le muguet, la rose du désert, l'acokanthera...

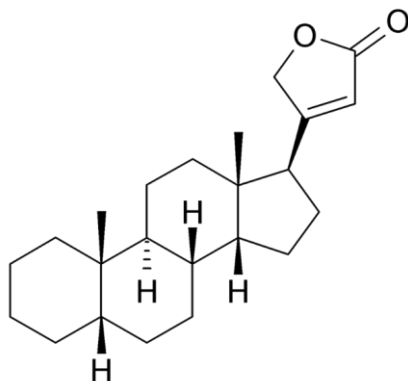


Figure 3 : Structure des cardénolides [14]

Les dérivés les plus fréquents des cardénolides sont exposés dans le Tableau 14 en annexe.

C. Relation structure- activité

L'activité cardiotonique, liée à la génine est grandement conditionnée par la substitution en 17β (de préférence un enchaînement $X=C-C=$ où X est un hétéroatome), par la configuration des cycles – les cycles C et D doivent obligatoirement être fusionnés en cis – et par la substitution en C14. Aucune des nombreuses modifications structurales mises en œuvre dans cette série n'a permis d'améliorer les performances des hétérosides naturels ; en particulier, il n'a pas été possible d'obtenir une meilleure marge thérapeutique [15].

2. Mécanisme d'action des hétérosides cardiotoniques

A. Action sur le cœur

Les effets cardiaques des hétérosides cardiotoniques sont dus à leur action directe sur le cœur et aux effets indirects via le nerf vagal [16].

a. Effet inotrope positif

L'augmentation de la force de contraction (inotropisme positif) de la cellule cardiaque est la conséquence de la liaison des hétérosides cardiotoniques à la membrane plasmique des cellules, inhibant ainsi la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$. Ceci induit une augmentation de la concentration intracellulaire de sodium. L'entrée de sodium dans la cellule impacte l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, qui va fonctionner en sens inverse en faisant alors entrer du calcium dans la cellule. Le calcium va se lier à la troponine C, ce qui va permettre la liaison actine-myosine et ainsi la contraction des sarcomères

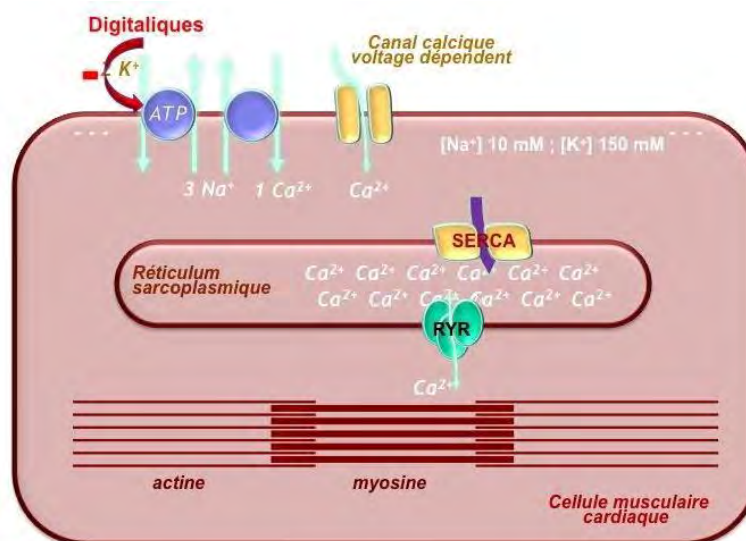


Figure 4 : Mécanisme d'action des digitaliques sur la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ [20]

(unités contractiles) du muscle cardiaque. [17], [18] [19]

b. Effet chronotrope négatif (bradycardisant) et dromotrope négatif (diminution de la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire)

Effets directs

On observe un ralentissement de la fréquence sinusale, avec un allongement des périodes réfractaires et une diminution de la vitesse de conduction au niveau du nœud auriculo-ventriculaire mais aussi du faisceau de His et du réseau de Purkinje.

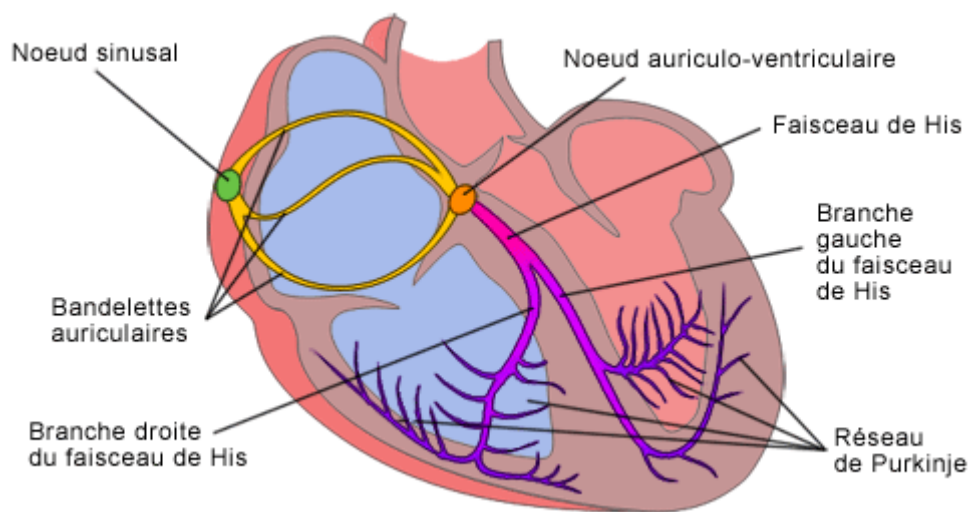


Figure 5 : Système de conduction électrique du cœur [21]

Effets indirects via l'augmentation du tonus vagal

Les hétérosides cardiotoniques inhibent les pompes $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ au niveau des barorécepteurs aortiques et carotidiens, ce qui a pour conséquence une hypersensibilité de ces récepteurs à la pression artérielle. En découle alors une inhibition du tonus sympathique (adrénergique) et une augmentation du tonus vagal.

Cette augmentation du tonus vagal, conduit indirectement à des effets chronotropes négatifs et dromotropes négatifs [3].

c. Effet bathmotrope positif

Le potentiel d'action cellulaire est médié par les échanges ioniques au niveau de la membrane, la surcharge en calcium intracellulaire élève le potentiel de repos de la membrane, ce qui entraîne une hyperexcitabilité cellulaire (effet bathmotrope positif).

De plus, à dose toxique, les hétérosides cardiotoniques induisent une diminution des périodes réfractaires ventriculaires, ce qui, associé aux troubles de la conduction est à l'origine d'arythmies ventriculaires pouvant être sévères.

B. Action extra-cardiaque

a. Equilibre ionique

L'inhibition de la $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase entraîne aussi une sortie de potassium de la cellule, menant à une hyperkaliémie. Dans les intoxications par les hétérosides cardiotoniques, le degré d'hyperkaliémie peut être corrélé à la sévérité de l'intoxication.

b. Rein

Les effets sur le rein résultent d'actions indirectes via la baisse de la post-charge, l'amélioration du retour veineux et l'augmentation du débit cardiaque.

Les hétérosides cardiotoniques ont un effet diurétique par inhibition des $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase au niveau rénal, en bloquant la réabsorption du sodium par le tubule rénal.

c. Vaisseaux sanguins

Chez le sujet sain, on observe une légère vasoconstriction artérielle et veineuse. Par contre, chez le sujet insuffisant cardiaque, c'est l'inverse : il y aura une vasodilatation à cause de la diminution du tonus adrénergique et de l'augmentation du tonus vagal.

d. Système nerveux central

C'est uniquement lorsqu'on atteint des doses toxiques que l'on observe une action sur le cortex visuel : hallucinations, troubles de la vue, vision jaune. Il y a également une action sur l'area postrema avec un effet émétisant.

e. Tube digestif

Les hétérosides cardiotoniques induisent une augmentation du péristaltisme intestinal jusqu'à l'apparition de spasmes. Les diarrhées et vomissements en sont les conséquences par effets direct, à l'inverse les vomissements provoqués par les centres bulbaires sont des effets indirects [18], [22].

3. Toxicocinétique

A cause de leur similarité de structure chimique, les différents hétérosides cardiotoniques ont un mécanisme d'action similaire. Le consensus actuel est que tous sont capables de bloquer la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ et d'engendrer des effets cardiaques.

Cependant, de petites différences dans leur structure, en particulier autour du cycle lactonique et de la partie osidique, déterminent des spécificités au niveau toxicocinétique, des signes cliniques, du potentiel arythmogène et des découvertes histologiques.

Par exemple, il est connu que la présence ou non de fragments osidiques n'impacte pas l'effet cardio-actif. Cependant, ils ont une influence sur les propriétés cinétiques d'absorption, de distribution, de dégradation et d'élimination : quand la polarité de la molécule augmente, la liaison aux protéines plasmatiques devient plus faible et l'élimination est plus rapide [23].

Chaque phase de la cinétique commune des hétérosides cardiotonique sera traitée de manière générale, puis une synthèse des spécificités des hétérosides majoritaires sera présentée dans un tableau.

A. Absorption

Les hétérosides cardiotoniques atteignent le milieu intérieur majoritairement par voie orale, même si l'on retrouve dans la littérature des cas symptomatiques suite à une exposition cutanée ou par inhalation de fumée [3], [24], [25].

La résorption des hétérosides cardiotoniques s'effectue de manière passive en traversant la barrière digestive. C'est le caractère lipophile qui conditionne une résorption intestinale importante. La lipophilie est conditionnée par le nombre de groupements hydroxyles ($-\text{OH}$) portés par la génine. Plus leur nombre est élevé, plus la polarité de la molécule est forte et plus la liposolubilité est faible.

Ex : L'ouabaïne est très hydrophile (5 groupements hydroxyles), elle n'est quasiment pas résorbée au niveau intestinal, alors que la digitoxine possédant un seul groupement hydroxyle sur la génine, donc beaucoup plus hydrophobe aura une absorption proche de 100%.

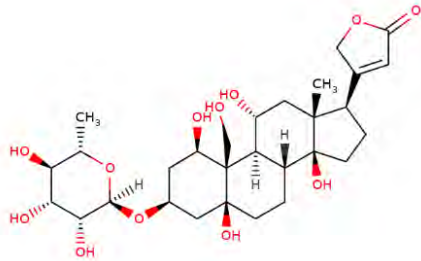


Figure 7 : Ouabaïne [27]

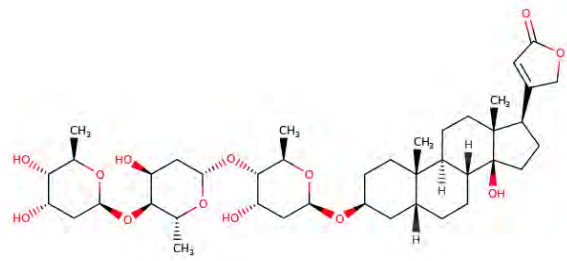


Figure 6 : Digitoxine [26]

Certains hétérosides cardiotoniques comme la proscillaridine issue de la scille (*Drimia maritima* L., plante que l'on retrouve sur le pourtour méditerranéen), sont dénaturés par les sucs gastriques, ainsi, bien qu'étant liposolubles, leur absorption intestinale est limitée.

A l'inverse, la résorption intestinale peut être accélérée par la présence de saponosides, présents par exemple dans les digitales [3].

B. Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques se fait par liaisons hydrophobes, faibles et réversibles, entre la partie lipophile de l'hétéroside et la partie lipophile de l'albumine.

Les hétérosides cardiotoniques vont se fixer principalement sur les tissus fortement vascularisés : le cœur, le rein, le foie, les poumons et les muscles squelettiques.

La fixation musculaire périphérique est moins importante que la fixation myocardique ou rénale. Elle revêt cependant une importance particulière car le tissu musculaire peut constituer jusqu'à 40% de la masse maigre de l'organisme.

La fixation tissulaire est augmentée par l'hypokaliémie favorisant la fixation des digitaliques sur leurs récepteurs et est diminuée par l'hyperkaliémie.

Certains glycosides comme l'oléandrine peuvent passer la barrière hémato-encéphalique. D'autres comme la digoxine et la digitoxine semblent traverser peu la barrière puisque leur accumulation au niveau du système nerveux central n'a pas été prouvée, même à dose toxique.

La plupart des hétérosides cardiotoniques sont en revanche capable de passer la barrière placentaire [28], [29].

C. Métabolisme

La dégradation hépatique est hétérogène entre les différents hétérosides cardiotoniques et dépend de la liposolubilité de chaque molécule.

La plupart des hétérosides digitaliques sont soumis à un cycle entéro-hépatique, en proportion variable selon les molécules.

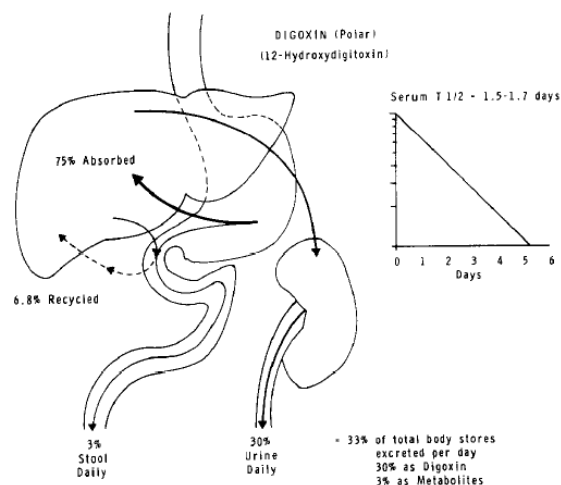


Figure 8 : Cycle entéro-hépatique de la digoxine [30]

D. Elimination

L'élimination dépend du métabolisme hépatique et de l'existence ou non d'un cycle entéro-hépatique et de sa proportion (cf. Tableau 3).

Tableau 3 : Synthèse des paramètres pharmacocinétiques de certains hétérosides cardiotoniques [30]–[34][35]

	Oléandrine	Thévéline B	Digoxine	Digitoxine	Convallatoxine	Ouabaine = g-strophanthine	Proscillaridine A
Biodisponibilité par voie orale	≈ 30%	-	60 - 80%	90-100%	10-20%	Quasi nulle	20-30%
Solubilité	Liposoluble	Liposoluble	Hydrosoluble	Très liposoluble	Hydro-soluble	Très hydro-soluble	Lipo-soluble
T1/2 d'élimination (jours)	3-9 jours	1-4 jours (≈ 43h)	1,5 (≈ 36-40h)	4-7 (≈110h)		<1 (≈ 5 -11h)	1-2 (23-49h)
Distribution tissulaire	Cœur, foie, reins, poumons, muscles squelettiques						
Spécificité :	L'oléandrine passe la BHE	-		Stockage tissu adipeux (lipophilie)	-	-	-
Vd (L/kg)	-	-	5,61	0.56	-	Très grand	
Liaison aux protéines plasmatiques	50%	-	20-30%	90%	15-25%	Quasi nulle	85%
Métabolisme hépatique	Fort	-	Faible (10% de la digoxine totale)	Fort	-	Très faible	Fort
Cycle entéro-hépatique	Oui	Oui	Oui : 5 à 14% de la dose ingérée	Oui	-	-	-
Elimination	Majoritairement fécale	-	Urinaire : 90% de la dose ingérée est excrétée sous forme inchangée Fécale : faible (3%)	Mixte, principalement biliaire (90%), avec 10% sous forme inchangée	-	Rénale sous forme inchangée	-

4. Facteurs pouvant influencer la toxicocinétique

La toxicocinétique est tributaire de paramètres pharmacocinétiques liés à l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un toxique.

Cependant, des paramètres individuels peuvent modifier ces paramètres pharmacocinétiques. Il est donc important lors de l'interprétation du dosage d'un toxique de prendre en compte l'état physiologique et pathologique du patient.

A. Etat physiologique pouvant modifier la toxicocinétique

- Age :

Les enfants de 1 mois à 2 ans tolèrent des doses de digitaliques plus importantes par unité de poids corporel que les enfants plus âgés ou les adultes [29]. Cette augmentation de la tolérance aux digitaliques a été attribuée au fait que le rapport poids du cœur sur poids corporel est plus élevé chez l'enfant [29]. Cette tolérance ne s'applique pas chez les nouveau-nés et les prématurés à cause du défaut de maturation rénale et hépatique qui amoindrissent leur capacité d'élimination.

Chez le sujet âgé, de nombreux facteurs se cumulent entraînant une hypersensibilité aux digitaliques, principalement par allongement de la demi-vie plasmatique et par diminution du volume de distribution.

Ces facteurs sont : la dégénérescence rénale et hépatique, la diminution de l'absorption intestinale, des modifications des liaisons aux protéines plasmatiques, une hypersensibilité des récepteurs membranaires et une diminution physiologique de la masse musculaire. Ceci implique une redistribution des hétérosides cardiotoniques vers d'autres organes, en particulier vers le cœur où leur action néfaste sur les cardiomyocytes sera concentrée [30], [36].

- Sexe

Les différences entre les femmes et les hommes en réponse aux médicaments sont liées à un poids bas du corps, à de plus petites tailles d'organe, et à une proportion plus élevée de graisse chez les femmes en comparaison avec les hommes. En outre, les taux hormonaux et les différences dans le métabolisme peuvent affecter l'absorption et l'élimination des médicaments chez les femmes. De plus, le taux de filtration glomérulaire est inférieur chez les femmes par rapport à celui des hommes, même après l'ajustement pour la taille du corps [28].

- Poids : rapport masse maigre/tissu adipeux

La masse maigre comme on l'a entrevu précédemment influe sur la distribution des hétérosides cardiotoniques dont la fixation tissulaire est importante (ex : digoxine).

En effet la masse maigre est le réservoir principal des glycosides digitaliques puisqu'elle peut représenter chez un individu jeune et sain jusqu'à 40% de la masse corporelle totale. De ce fait, lorsque la masse musculaire diminue, le volume de distribution est plus faible.

En dehors de la population gériatrique, les personnes de petite taille et les personnes obèses sont aussi sujettes à ce type de variations toxicocinétiques.

- Grossesse

Lors d'une grossesse, il y a une augmentation de la rétention hydrique et du volume sanguin et donc du volume de distribution. Cela a pour conséquence un accroissement du taux de filtration glomérulaire qui contribue à accélérer l'élimination urinaire.

B. Pathologies et événements externes pouvant impacter la toxicocinétique

- Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale majore l'intoxication par les digitalique-like éliminés par voie urinaire, car la demi-vie d'élimination est considérablement augmentée du fait de la diminution du débit de filtration glomérulaire.

- Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique diminue le catabolisme et l'élimination des digitaliques empruntant cette voie (ex : digitoxine).

Une insuffisance hépatique peut avoir pour autre conséquence une hypoalbuminémie. De ce fait, la fraction libre des hétérosides cardiotoniques sera augmentée, en particulier pour les digitaliques-like ayant une forte affinité pour les protéines plasmatiques (ex : digitoxine).

- Insuffisance cardiaque

L'insuffisance cardiaque diminue le débit sanguin et a une répercussion rénale et hépatique. De plus le volume de distribution est augmenté en cas d'œdèmes.

- Malabsorption intestinale

Dans ce cas, la résorption intestinale sera diminuée, tout comme la toxicité.

- Dysfonction thyroïdienne

Les patients hyperthyroïdiens ont tendance à être peu sensible à la digoxine. Au contraire, en cas d'hypothyroïdie, la sensibilité à la digoxine est accrue.

Plusieurs hypothèses existent par rapport à cette différence de tolérance : certains auteurs attribuent les différences de concentrations en digoxine à l'effet direct de l'hormone thyroïdienne qui augmente l'expression de la $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ au niveau des tissus, augmentant le volume de distribution de la digoxine.

Pour d'autres, l'hyperthyroïdie augmente la clairance de la créatinine et donc l'élimination, et inversement en cas d'hypothyroïdie. [29]

- Désordres électrolytiques

- o Dyskaliémies avant exposition

L'hypokaliémie augmente la sensibilité des tissus et la liaison des hétérosides cardiotoniques avec la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ et potentialise l'effet toxique des digitaliques en particulier au niveau myocardique. De faibles doses de digitaliques administrées en présence d'une hypokaliémie peuvent provoquer une arythmie et divers troubles de la conduction.

L'hyperkaliémie est une des conséquences des intoxications par les dérivés digitaliques, il faut la distinguer de l'hyperkaliémie préalable à l'exposition dont nous parlons ci-dessous.

L'hyperkaliémie aura un effet inverse sur la liaison des hétérosides, mais pourra également provoquer des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire [37].

- o Dyscalcémie

L'hypocalcémie modérée rend le cœur moins sensible aux digitaliques.

L'hypercalcémie augmente la toxicité myocardique des digitaliques : elle accroît l'automatisme ventriculaire et abaisse le seuil de fibrillation ventriculaire.

- o Hyponatrémie et hypomagnésémie

L'hyponatrémie réduit la fixation myocardique des digitaliques.

L'hypomagnésémie facilite l'apparition des troubles du rythme auriculo-ventriculaire.

C. Prise de médicaments

De nombreux médicaments sont susceptibles de modifier les paramètres cinétiques des hétérosides cardiotoniques.

Dans le cadre de cette thèse, il ne sera abordé (en partie 2-I-2.) que le cas du charbon activé pouvant modifier l'absorption des digitaliques-like lors des intoxications.

III- Plantes concernées

1. Le laurier rose (*Nerium oleander* L.)

a. Botanique

Nom commun : Oléandre, Nérion, Rosage, Laurose.

Famille : Apocynaceae

Hétérosides cardiotoniques : Cardénolides, plus de 30 hétérosides cardiotoniques différents.



Figure 9 : Nerium oleander [38]

Origine du nom : Issu de « nêris » qui en grec signifie arbuste ou de « nerion » qui désigne l'eau. Oleander serait issu du latin « olea » qui fait référence la similarité de feuillage entre le laurier rose et l'olivier.

Origine géographique : Bassin méditerranéen.

En France : utilisation à des fins ornementales, en bac ou dans des haies, en particulier sur le pourtour méditerranéen.

Description : Le laurier rose est un arbuste à feuilles persistantes pouvant atteindre 4 mètres de haut.

Les feuilles font entre 10 et 22 centimètres de long, à pédoncule court, lancéolées, coriaces et de couleur gris-vert. Elles sont opposées ou verticillées par trois. La nervure centrale est bien marquée, les nervures secondaires sont très serrées. Les rameaux contiennent un suc laiteux [16], [22].

Les fleurs mesurent 5 centimètres de diamètre, et ont cinq pétales. Les couleurs peuvent varier (rose pâle, fushia, blanc, carmin, violet).

Le fruit est une fine capsule de 10 à 12 centimètres de long, contenant des graines pelucheuses.

Confusions: Eucalyptus (*Eucalyptus globulus*),
Laurier noble (*Laurus nobilis*)

Usages:

- Traditionnel :

Abortif, traitement de l'insuffisance cardiaque, diurétique, traitement de l'indigestion, insecticide, antipaludique, traitement des maladies vénériennes, de la lèpre, de la teigne [40], [41].

- Médicinal :

Aucun, recherche en cancérologie [42], [43].



Figure 10 : *Nerium oleander* [39]

b. Toxicologie

Toxicité :

Toute la plante est toxique, les graines et les racines contiennent la majorité des hétérosides cardiotoniques suivis par les feuilles (1,5% de cardénolides) et les fruits. La quantité d'hétérosides cardiotonique est plus importante dans les plantes à fleurs rouges par rapport aux plantes à fleurs blanches.

L'inhalation des fumées de laurier rose, ainsi que l'ingestion de la sève ou de miel issus des fleurs a conduits à des intoxications chez l'Homme et chez l'animal [44].

Les hétérosides cardiotoniques retrouvés dans le laurier rose sont l'oléandrine, la folineriine, l'adynerine, la digitoxigénine [22].

Bien que ne constituant que 0.08% des cardénolides de la plantes, l'oléandrine est majoritairement responsable de la toxicité à cause de ses caractéristiques

pharmacocinétiques (lipophilie, rapide absorption gastro-intestinale, longue demi-vie d'élimination) [45].

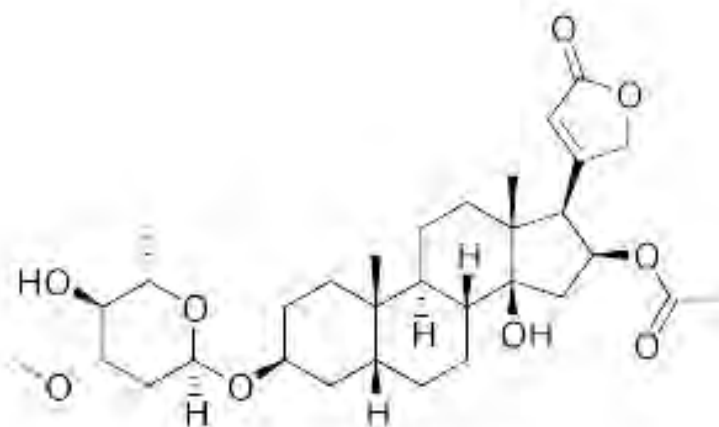


Figure 11 : Structure de l'oléandrine [46]

2. Le laurier jaune (*Thevetia peruviana* ou *Thevetia neriifolia*)

a. Botanique



Figure 12: *Thevetia peruviana* [47], [48]

Nom commun : Thévétia du Pérou, Bois à lait aux Antilles, Chapeau de Napoléon en référence à la forme de son fruit, Yellow oleander en anglais.

Famille : Apocynaceae

Hétérosides cardiotoniques : Cardénolides

Origine du nom : Son nom botanique « *Thevetia* » a été donné en l'honneur de l'explorateur français André Thévet qui participa à une expédition en Amérique du Sud en 1555. Cependant, la première description de la plante a été faite plus tard, en 1696 par Charles Plumier, un moine franciscain en voyage au Pérou, d'où la référence « *peruviana* » qui lui a aussi été donné.

Origine géographique : Amérique centrale et Amérique du Sud

Description :

Thevetia peruviana est un arbuste ou un petit arbre au port ramifié pouvant atteindre 5 mètres de haut, au tronc grisâtre et au feuillage persistant.

Les feuilles sont vert foncées, brillantes, étroites et pointues, longues de 10 cm avec une nervure centrale marquée.

Les fleurs sont groupées au sommet des rameaux, de couleur jaune vives à orangées, elles ont une forme d'entonnoir à 5 pétales qui se chevauchent. Ce sont des fleurs nectarifères et éphémères (elles ne tiennent qu'une journée) qui sont légèrement parfumées.

Le fruit est globuleux et charnu : c'est une drupe triangulaire de couleur verte de 3 à 5cm de diamètre évoluant en jaune puis noire à maturation, contenant deux graines.

La sève est laiteuse, virant au noir à l'air, de saveur âcre [49], [50].

Floraison : été

Confusions: Laurier rose (*Nerium oleander*), hors période de floraison.

Usages :

- Traditionnel :

Chez les Indiens d'Amazonie, les fruits du laurier jaune entrent dans la préparation d'un breuvage rituel, l'ayahuasca, utilisé comme outil thérapeutique et comme puissant outil de purification lors de rituels de guérison sacrés.

Les pointes de flèches empoisonnées étaient enduites du latex de cet arbre.

Le bois toxique qui dégage une odeur assez désagréable, était utilisé par certaines tribus pour pêcher en provoquant la tétanisation des poissons. Les feuilles auraient des propriétés insecticides, larvicides et rodenticides [51] [52].

De nos jours, le laurier jaune est toujours utilisé dans certaines régions du monde à des fins médicinales, bien que l'inconvénient de la marge thérapeutique étroite soit connu.

En Afrique, les fruits du laurier jaune sont utilisés comme fébrifuge, ou encore comme anti-rhumatismal. Les feuilles en décoction permettent de lutter contre la constipation ou encore l'aménorrhée. Elles sont aussi recherchées pour leur effet émétisant. Le latex est aussi connu pour ramollir les cors et les callosités au niveau des pieds. Au Benin et en Ouganda, les racines sont utilisées en infusion pour traiter les morsures de serpents. En Afrique de l'Est des décoctions de feuilles servent de purgatif contre les vers intestinaux ou pour traiter la jaunisse.

L'écorce et les graines sont utilisées comme raticide mais ont aussi été utilisées à des fins criminelles.

En Inde, l'huile des graines sert à traiter les affections de la peau.

- Médicinal :

L'huile végétale de *Thevetia* semble être un larvicide prometteur dans la lutte contre les moustiques anophèles, vecteurs du parasite responsable du paludisme. Ces derniers sont aujourd'hui devenus résistants aux insecticides synthétiques classiques.

Dans les années 1930, le potentiel thérapeutique de *Thevetia peruviana* a été étudié. Ainsi, ce dernier favorise la diurèse notamment chez les patients insuffisants cardiaques. Cependant, il n'est plus utilisé de nos jours à cause d'effets indésirables importants d'ordres gastro-intestinaux.[22]

La plante a surtout servi à l'extraction de la thévétine, prescrite autrefois, pour traiter les insuffisances cardiaques sous forme de gouttes orales (1 à 1,5 mg/jour). Des extraits éthanoliques de feuilles ont montré une activité inhibitrice de la prolifération du HIV-1, qui ouvre des perspectives intéressantes dans la lutte contre le SIDA.[53][54]–[57]

En 2017, Rahman et al. [58], mettent en évidence le remarquable potentiel cicatrisant de *Thevetia peruviana* sur les blessures externes, notamment une amélioration de la résistance à la rupture des plaies et une meilleure re-épithélialisation grâce aux propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires des feuilles et des fruits du laurier jaune.

b. Toxicologie

Toxicité :

De même que le laurier rose, toute la plante est toxique. Bien que toute la plante contienne des hétérosides cardiotoniques, c'est d'abord dans les noyaux des graines puis dans les feuilles, les fruits et la sève que l'on retrouve les plus grandes concentrations.

Les hétérosides cardiotoniques du laurier jaune sont principalement, la thévétine A et la thévétine B, des peruvosides mais on retrouve aussi la thévétoxine, la neriifoline, et des ruvosides.[37]

c. Dose toxique et dose létale de *Nerium oleander* et *Thevetia peruviana*

La dose létale exacte est difficile à estimer. En effet la toxicité de la plante dépend de nombreux facteurs liés à la plante elle-même : selon la partie de la plante, la concentration d'hétérosides cardiotonique qu'elle contient, la quantité ingérée et selon si la plante a été préparée ou seulement mâchée, l'intoxication sera plus ou moins sévère. D'autres part, entre en jeu la réponse de l'organisme au toxique : présence ou

non de vomissements après l'ingestion, quantité de toxique absorbé par l'intestin, réponse cardiovasculaire. Enfin, l'âge et l'état de santé du patient au moment de l'ingestion. [42]

Tous ces paramètres rendent difficile la corrélation entre la dose ingérée ou absorbée avec la sévérité de l'intoxication, d'autant plus si on prend en compte le délai entre l'ingestion du toxique ou l'apparition des symptômes avec le moment de prise en charge médicale.

La littérature s'accorde à dire qu'une ingestion de 5 à 15 feuilles de laurier rose conduiraient à des intoxications fatales. Cependant Shaw et Pearn (1979) suggèrent qu'une seule feuille de *Nerium oleander* suffirait à induire une toxicité sévère chez un enfant. [22]

L'ingestion de 0,25 g de feuilles séchées par kilogramme de poids corporel serait mortelle en 4 à 24 heures en l'absence de traitement.[59]

Les analyses qualitatives et quantitatives dans des prélèvements de sang chez des patients intoxiqués ont révélé des concentrations de 9,8 ng/mL, 22 ng/mL et 30 ng/mL d'oléandrine dans des cas mortels d'empoisonnement, contre seulement 1 à 2 ng/mL dans des cas non mortels [60] . Ces analyses par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse tandem (LC-MS/MS) permettent d'avoir un ordre de grandeur de la dose létale d'oléandrine. [61][62], [63]

Concernant le laurier jaune (*Thevetia peruviana*), à partir d'études de plusieurs cas de tentatives de suicide, les auteurs ont conclu que chez l'adulte, l'ingestion d'une à deux graines induit des troubles cardio-intestinaux, trois à quatre graines provoquent une symptomatologie cardiaque pouvant entraîner la mort. Deux feuilles auraient suffi à entraîner le décès d'une fillette de 3 ans. [46]

Cependant, d'autres études de cas montreraient que la quantité de graines ingérées ne peut pas être corrélée au degré de toxicité. En effet, Eddleston et al. (1999) ont rapporté des cas létaux d'intoxication après ingestion d'une quantité très variable de graines (entre une et dix graines) et paradoxalement, un seul cas mortel sur sept patients ayant ingérés plus de dix graines. Ce qui renvoie à la variabilité interindividuelle, aux conditions d'absorption et aux caractéristiques intrinsèques de la plante comme nous l'avons abordé plus avant.

Chez le chat, la dose létale médiane (DL50) en intraveineuse est égale à 0.889 mg/kg de thévétine.[51]

3. Les digitales

A. La digitale pourpre (*Digitalis purpurea*)

a. Botanique

Nom commun : Digitale pourpre, doigtier, gants de bergère, queue de loup

Famille : Plantaginaceae, anciennement Scrophulariaceae

Hétérosides cardiotoniques :
Cardénolides

Origine du nom : « Digitus », le doigt en latin est une référence à la forme et à la taille des fleurs. « Purpurea » est en lien avec la couleur vive de celles-ci.



Figure 13 : *Digitalis purpurea* [64]

Origine géographique : Europe centrale, cette plante résiste bien en milieu montagneux (Alpes, Pyrénées, Vosges, Corse, Massif Central). Elle est également retrouvée en Afrique du nord et en Asie mineure.

Description :

Plante herbacée bisannuelle (cycle de 2 ans) de 60 à 150 cm de hauteur. Facilement reconnaissable à sa hampe florale, creuse et robuste, qui porte des fleurs en doigts de gants sur une bonne partie de sa longueur. La hampe florale n'apparaît que la deuxième année.

Les feuilles sont vertes, lancéolées et duveteuses sur la face inférieure. Elles sont alternes, irrégulièrement crénelées et atteignent en moyenne 20 centimètres de

long. Les feuilles constituant la rosette basale sont persistantes. Les feuilles inférieures sont larges, ovales ou lancéolées et longuement pétiolées alors celle du haut sont courtement pétiolées ou sessiles et plus étroites. Les nervures sur la face inférieure sont marquées Le goût est très amer ce qui diminue le risque d'ingestion accidentelle en grande quantité.

Les fleurs sont de couleur pourpre, rose ou blanche, parfois mouchetées en particulier si elles ont été sélectionnées pour un usage ornemental. Ce sont des fleurs nectarifères aux pétales soudées en tube (forme de clochette) de 5 à 6 centimètres de long sortant de la hampe de manière unilatérale.

Le fruit est une capsule ovale contenant de nombreuses graines fines.

La racine est fusiforme, de couleur brun rougeâtre.

Période de floraison : Juin à août

Confusions: Consoude (*Symphytum officinale*), Bourrache (*Borago officinalis*)

Usages:

- Traditionnel :

La toxicité de la digitale est bien connue. Il semble malgré cela qu'un usage populaire s'était développé en Irlande, en Ecosse et en Angleterre pour traiter les abcès, les furoncles, les maux de tête, les paralysies, les ulcères de l'estomac, mais aussi en application locale pour cicatriser les blessures. Cependant aucune preuve n'a été apportée quant à l'efficacité réelle de telles méthodes de soins, qui restent anecdotiques.

- Médicinal :

Si on retrouve un usage folklorique pour «éloigner le mauvais œil» dans les maisons, aucun usage médical réel n'en a jamais été fait jusqu'à la découverte de la digitaline au 18^e siècle par William Withering, médecin et botaniste britannique. Puis, la mise au point du procédé d'extraction de la digoxine en 1868 par Claude-Adolphe

Nativelle, un pharmacien et chimiste français, a permis son utilisation en médecine dans le traitement de certaines insuffisances cardiaques.

Aujourd'hui, malgré l'inconvénient de sa marge thérapeutique étroite, la digoxine est toujours utilisée en cas d'intolérance aux β -bloquants ou associée à ces derniers, dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, en particulier si celle-ci est associée à une fibrillation auriculaire, et dans le traitement des troubles du rythme supraventriculaire. [14][17] [39], [55]–[57]

b. Toxicologie

Toxicité :

Toutes les parties de la plantes sont toxiques. La plante contient de nombreux composés : des saponosides, des hétérosides cardiotoniques, des flavonoïdes et des anthraquinones.

Les hétérosides cardiotoniques de la digitale sont thermorésistants et leur toxicité résiste au séchage de la plante. Les saponosides sont responsables d'irritations cutanées.

La teneur en cardénolides dans les feuilles de digitale pourpre oscille entre 0,1 et 0,4 %.

Une trentaine d'hétérosides ont été identifiés dans les feuilles de digitales.

Les cardénolides majoritaires de *Digitalis purpurea* se répartissent en trois séries définies par la structure de leur génine, liée en C3 à une partie osidique composée de trois D-digitoxoses et d'un D-glucose terminal.

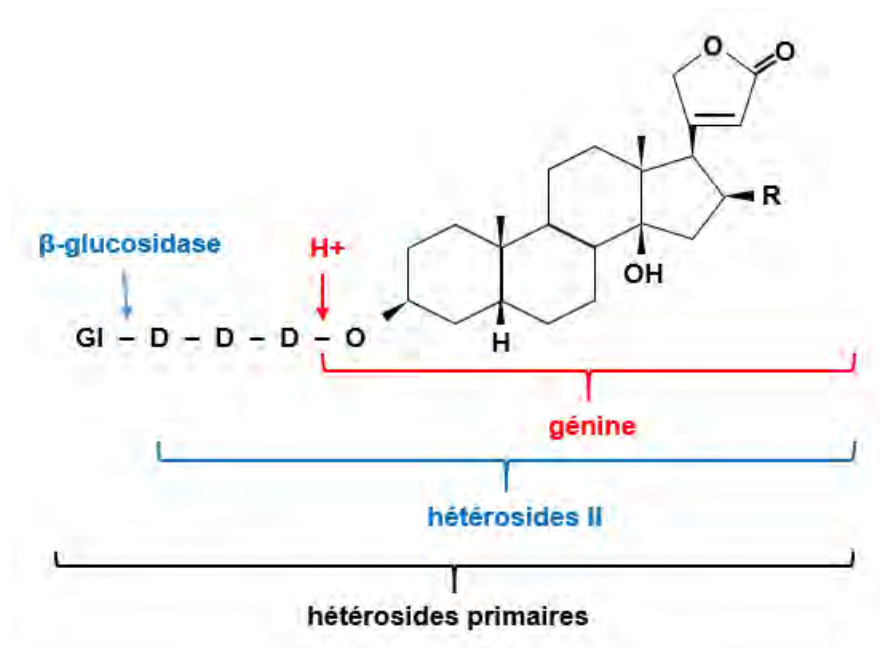


Figure 14 : Structure des hétérosides de la digitale pourpre [68]

A côté des hétérosides majoritaires, on trouve également des hétérosides minoritaires dont les génines sont identiques aux trois précédemment citées, mais qui diffèrent par la partie osidique, composée d'un ose simple ou d'un disaccharide. [69]

Tableau 4 : Séries des hétérosides de la digitale pourpre [68]

Série	R	Génine	Hétéroside cardiotonique I ^{aire} (plante fraîche)	Hétéroside cardiotonique II ^{aire} (plante sèche ou hydrolyse enzymatique)
Série A	-H	Digitoxigénine	Purpureaglucoside A	Digitoxine = Digitaline
Série B	-OH	Gitoxigénine	Purpureaglucoside B	Gitoxine
Série E	-OCOH	Gilatoxigénine	Purpureaglucoside E	Gitaloxine

B. La digitale laineuse (*Digitalis lanata*)

a. Botanique

Nom commun : Digitale laineuse, Grecian foxglove en anglais

Famille : Plantaginaceae

Hétérosides cardiotoniques : Cardénolides

Origine du nom : Comme la digitale pourpre, le nom du genre, *Digitalis*, issu de digitus en latin fait référence à la forme en clochette des fleurs. « Lanata » renvoi à l'aspect laineux de la corolle.

Origine géographique : Europe de l'est (Balkans, Turquie)

Description :

La digitale laineuse est une plante bisannuelle au feuillage glabre.

La hampe florale mesure entre 60 et 100 centimètres, violacée vers la base et possède comme *Digitalis purpurea* une rosette terrestre de feuilles.

Les feuilles sont vert foncé. L'inflorescence est d'aspect cotonneux à la différence de *D. purpurea* car les bractées, calices et corolles sont poilus.

Les fleurs sont nectarifères, tubulaires, la corolle est de couleur blanc crème veinée de brun, avec un lobe inférieur très marqué.

Les fruits sont des capsules ovoïdes contenant de nombreuses graines.

Période de floraison : Juin à août



Figure 15 : *Digitalis lanata* [70]

Confusion : Bourrache, Consoude, Autres digitales

Usages :

- Traditionnel : aucun
- Médicinal : production de Digoxine Nativelle®

b. Toxicologie

Toxicité:

Toutes les parties de la plante sont toxiques. La plante contient des saponosides irritants contenus en particulier dans les poils glanduleux de la plante, ainsi que des hétérosides cardiotoniques.

La digitale laineuse contient plus de cardénolides que *D. purpurea* (autour de 1%), avec une soixantaine d'hétérosides identifiés, même si leurs structures restent proches de celles des purpureaglusosides. En majorité sont retrouvés des hétérosides cardiotoniques primaires (= latanosides) de série A et C.

Les principaux cardénolides de *Digitalis lanata* se répartissent en 5 séries d'importance inégale (cf. Tableau 5).

NB : En milieu alcalin, ces latanosides peuvent être désacétylés et devenir des purpureaglusosides. Par exemple, l'hétéroside secondaire issu du latanoside A pourra donner de la digitoxine.

C'est sur ce principe que sont extraites la digoxine et la digitoxine utilisées en médecine car leurs précurseurs sont retrouvés de manière abondante dans cette variété de digitale. [15]

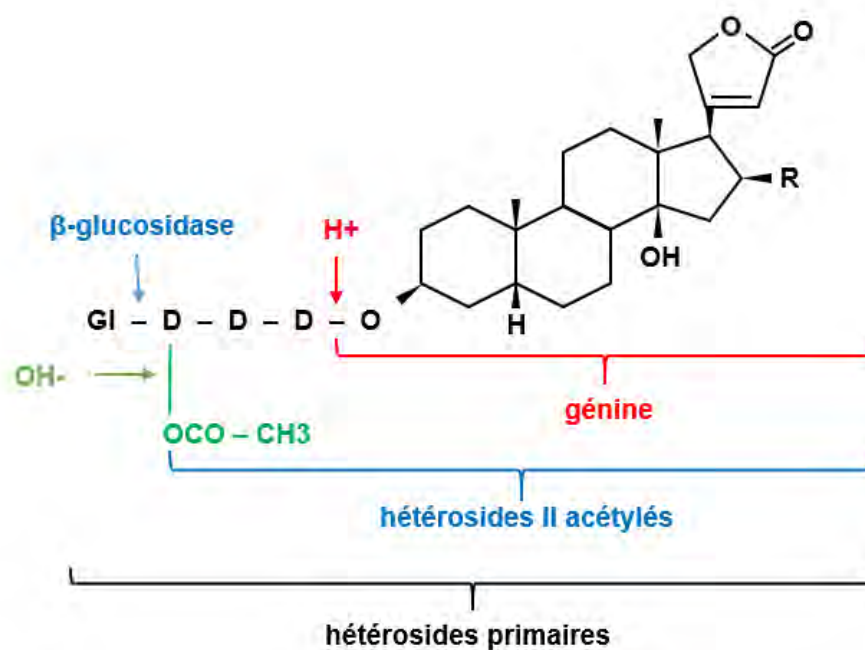


Figure 16 : Structure des hétérosides de la digitale laineuse [68]

Tableau 5 : Séries des hétérosides de la digitale laineuse [68]

Série	R	Génine	Hétéroside cardiotonique primaire	Hétéroside cardiotonique secondaire
Série A	-H	Digitoxigénine	Latanoside A	Acétyldigitoxine
Série B	-OH	Gitoxigénine	Latanoside B	Acétylgitoxine
Série E	-OCOH	Gitaloxigénine	Latanoside E	Acétylgitaloxine
Série C	-OH en 3 β , 12 β , 14 β	Digoxigénine	Latanoside C	Acétyldigoxine
Série D	-OH en 3 β , 12 β , 14 β , 16 β	Diginatigénine	Latanoside D	Acétyldiginatine

C. La digitale à grandes fleurs (*Digitalis grandiflora*)



Figure 17 : *Digitalis grandiflora* [71], [72]

a. Botanique

Nom commun : Gants de sorcière, Digitale ambiguë

Famille : Plantaginaceae

Hétérosides cardiotoniques : Cardénolides

Origine du nom : Le nom provient du latin *digitus* c'est-à-dire «doigt», et se réfère à la forme des fleurs. « Grandiflora » est à mettre en miroir avec les fleurs, plus grandes que celles des autres espèces du genre.

Origine géographique : Europe centrale, Sibérie, régions montagneuses

Description :

Digitalis grandiflora est une plante herbacée bisannuelle ou vivace. Elle possède une tige non-ramifiée pouvant atteindre 40 à 120cm de haut. La partie supérieure de la plante présente des poils raides.

Les feuilles sont alternes, à bords dentelés. La face inférieure est recouverte de poils drus en basal, glabre en hauteur.

Les fleurs sont en forme de cloche (campanulées), généralement jaunes, poilues, à nervures marron et sont de forme irrégulière (zygomorphe).

Les fruits sont des capsules ovoïdes.

Période de floraison : Juillet-août

Confusion : Digitale jaune (*Digitalis lutea*), trois fois plus toxique de *Digitalis grandiflora*.

Usage ancien : Aucun usage

b. Toxicologie

De même que les autres digitales, cette dernière est hautement toxique.

D. Autres digitales

Le genre *Digitalis* se décline en au moins 25 espèces. A l'état sauvage, on retrouve les digitales en Europe Occidentale sur les terrains siliceux et acides, notamment dans les Vosges, le Jura, le Massif Central et les Pyrénées. L'usage ornemental de la plante s'est démocratisé dans toute la France avec la création d'hybrides qui n'en sont pas moins toxiques. Il convient donc d'observer la même vigilance à l'égard des digitales moins connues que *D. purpurea* et *D. lanata* (les seules que l'on utilise dans l'industrie pharmaceutique) en cas d'intoxication potentielle. [73]

c. Dose toxique et dose létale des digitales

On estime qu'à partir d'une digoxinémie supérieure à 2 ng/mL, ou encore une digitoxinémie supérieure à 25 ng/mL, des symptômes potentiellement graves peuvent apparaître.

Cela correspondrait à environ 2 - 3 feuilles séchées de digitale pourpre, bien que le goût amer de la plante limite son ingestion accidentelle [73].

Le seuil de toxicité de la digoxine est de 10mg pour les adultes et de 4mg pour les enfants [74].

4. Le muguet (*Convallaria majalis*)



Figure 18 : *Convallaria majalis* [75], [76]

a. Botanique

[15], [77] – [81]

Nom commun : Muguet de mai, Lis des vallées, Lis de mai, Clochette des bois, Amourette, Gazon de Parnasse

Famille : Asparagaceae, anciennement classé dans les Liliaceae

Hétérosides cardiotoniques : Cardénolides

Origine du nom : Le nom du muguet est lié historiquement à la noix muscade ayant une odeur très marquée : « muscus » en latin signifie « parfum », et dont le nom aurait été modifié en muge ou mugue à partir du XI^e siècle. « Convallis » en latin désigne la vallée et *majalis* dérive de « maius » le mois de mai.

Origine géographique : Europe, Amérique du Nord, Asie du Nord-Ouest (Japon). Il pousse naturellement dans les bois ou est planté dans les jardins à visée ornementale.

Description :

Plante herbacée de 10 à 20 centimètres de hauteur.

Le muguet possède des stolons rampants, donnant naissance à des feuilles basales, radiales et à une hampe florale.

Les feuilles basales, vertes, habituellement au nombre de deux, sont opposées, de forme elliptiques à lancéolées, longuement pétiolées, lisses. Les nervures sont parallèles et engainent la base de la plante.

Les fleurs blanches, à tépales soudés ont une forme de grelot à 6 dents. Elles sont disposées en grappes terminales lâches et unilatérales. Elles dégagent une odeur agréable.

Les fruits sont des baies sphériques charnues de 8-15 mm de diamètre. Elles renferment 2 à 6 graines. D'abord vertes et tachetées, elles deviennent rouges ou orangées à maturité, en octobre.

Période de floraison : Les fleurs blanches s'épanouissent d'avril à juin.

Confusion : Ail des ours (*Allium ursinum*), Colchique (*Colchicum autumnale*)

Les feuilles du muguet peuvent être confondues avec celles de l'ail des ours, comestible et fréquemment utilisé en cuisine. C'est en début de saison, avant la floraison que le risque de confusion est le plus grand. Le risque de confusion est d'autant plus grand que les deux plantes peuvent pousser au même endroit (milieu ombragé, bois).

L'ail des ours peut également être confondu avec une autre plante cytotoxique : le colchique qui pousse majoritairement dans les prairies, mais peut être retrouvé en lisière de bois (cf. Figure 19).



Figure 19 : Ail des ours - Colchique – Muguet [82]

L'ail des ours a une odeur d'ail caractéristique, des fleurs blanches en forme d'étoile et se termine par un bulbe blanc, allongé. Les deux feuilles en forme d'ellipse poussent à la base de la plante sur des tiges séparées. La tige est semi-cylindrique à la coupe.

Les feuilles du colchique sont plus rigides, sans tige, inodores et le bulbe est rond et foncé. Les fleurs mauves apparaissent en automne, seules les feuilles sont visibles au printemps.

Les tiges de muguet et de colchique sont cylindriques, rondes à la coupe. [83]

Usages :

- **Traditionnel :**

Depuis l'antiquité, le muguet symbolise la nouvelle saison. Il était utilisé dans le folklore pour favoriser les récoltes. La tradition du muguet du 1^{er} mai trouve sa source à la Renaissance, en 1560 où le roi Charles IX se vit offrir un brin de muguet par le chevalier Louis de Girard de Maisonforte. Cet usage s'est ensuite largement répandu à la cour.

Concernant ses propriétés médicinales, le muguet est connu pour être cardiotonique et diurétique par irritation de l'épithélium rénal. Le muguet entrainait autrefois dans la composition de préparations pour traiter la coqueluche et les troubles cardiaques. On retrouve également certains usages en tant que purgatifs, antimigraineux et antiépileptiques, mais sa toxicité a limité son utilisation. Les symptômes en cas d'intoxications sont similaires à ceux provoqués par la digitale.

b. Toxicologie

La toxicité du muguet est due aux hétérosides cardiotoniques (convallatoxosides, convallalosite, convallatoxol entre une quarantaine d'autres glycosides cardiotoniques) ayant un effet digitalique-like et ouabaïne-like. Des saponines se trouvent majoritairement dans les feuilles, tiges et rhizomes de la plante.

Toute la plante est toxique, la sommité fleurie renferme 0,1 – 0,5% de cardénolides : ceux-ci, quasi-absents de la pulpe du fruit, sont surtout concentrés dans les fleurs et les graines.

La composition du muguet est complexe et étroitement dépendante de l'origine géographique.

Dans moins de 10% des cas, l'ingestion de muguet est suivie de symptômes. Les intoxications graves sont très rares. Le parfum du muguet, s'il est inhalé trop longtemps pourrait provoquer des étourdissements, voire des troubles nerveux, de même que l'eau dans laquelle a séjourné la plante.[84] – [87]

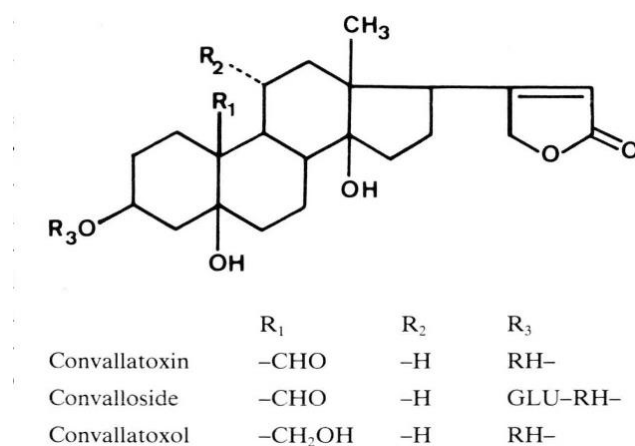


Figure 20 : Structure des hétérosides du muguet [88]

c. Dose toxique et dose létale de *Convallaria majalis*

En France, les Centres Antipoisons considèrent qu'une ingestion de plus de 5 baies ou 2 feuilles ou 2 tiges peut mener à une intoxication sévère et potentiellement mortelle. [80], [89], [90]

Cependant, les intoxications humaines fatales sont rares et peu décrites dans la littérature. [86]

La DL50 de convallatoxine par voie orale chez les animaux est estimée à [91] :

- 3.65mg/kg chez le chat
- 50mg/kg chez le cochon d'Inde
- 2 g/kg chez la souris

5. Le *Strophanthus* (*Strophanthus gratus*)

a. Botanique

Nom commun : *Strophanthus* glabre du Gabon, Spider tresses, Strophanthe agréable, Laurier grimpant, Roupellia

Famille : Apocynaceae

Hétérosides cardiotoniques : Cardénolides

Origine du nom : Du grec « strophos » signifiant cordon et « anthos » signifiant fleur, par allusion aux longs appendices filiformes torsadés qui caractérisent le genre. « Gratus » vient quant à lui du latin et signifie agréable, attrayant, charmant.



Figure 21 : *Strophanthus gratus* [92]

Origine géographique : Le *Strophanthus gratus* pousse naturellement dans les forêts humides d'Afrique de l'Ouest et dans la partie ouest de l'Afrique centrale. La plante est surtout présente en berge de rivière ou en lisière de forêt. On la trouve jusqu'à 650 mètres d'altitude. On retrouve également quelques espèces de *Strophanthus* en Asie.

Le *Strophanthus gratus* est couramment cultivé dans les jardins tropicaux et en serre dans les régions tempérées, comme plante ornementale.



Figure 22 : Répartition du *Strophanthus* en Afrique [93]

Description : La plante se caractérise par un polymorphisme : Ce peut être une liane atteignant 25 m de long au sommet d'arbres géants en Afrique occidentale ou, moins fréquemment, un arbuste à exsudat clair ou blanc.

Les feuilles sont opposées décussées, simples et entières, pétiolées. Le limbe est ovale ou elliptique, finement coriace, glabre.

Les fleurs sont disposées en cymes à l'extrémité des tiges. La corolle, de couleur blanche, rose à pourpre est formée de 5 pétales soudés aux lobes, non terminées en lanières à l'inverse de la plupart des autres espèces du genre *Strophanthus*.

Les fruits sont des follicules opposés par paires, cylindriques atteignant 40 cm de longueur et 4 cm de diamètre contenant de très nombreuses graines. La maturation des fruits dure environ 1 an.

Les graines fusiformes et aplaties, glabres, atteignant 15 mm de long et 5 mm de large. Dépourvues d'odeur, leur goût est très amer. [93]

Période de floraison : Toute l'année, avec un pic en novembre – décembre, dans les régions humides d'Afrique de l'Ouest. Dans les régions où la saison sèche et la saison des pluies sont bien démarquées, il fleurit vers la fin de la saison sèche et au début de la saison des pluies.

Confusion : Laurier rose (*Nerium oleander*)

Usages :

- Traditionnel

Poison de flèches (graines écrasées, mélangées au suc de la plante), traitement de la gonorrhée (feuilles et tiges), morsures de serpents, antipyrétique, traitement de la constipation, aphrodisiaque.

En Afrique de l'Ouest, la plante a de nombreux usages magiques, celui de porte-bonheur par exemple.

- Médicinal

L'ouabaïne (ou g-strophanthine) a été isolée en 1888 par Albert Arnaud, un pharmacologue français à partir de l'*Acokanthera ouabaio* (« l'arbre à ouabaïne ») et du *Strophanthus gratus*. Sa commercialisation pour un usage en cardiologie, en tant que cardiostimulant d'action rapide, a débuté en 1904 pour s'arrêter en France en 1997 [94]. Son indication était restreinte aux grandes insuffisances cardiaques congestives avec fibrillation auriculaire, majoritairement en urgence, par voie intraveineuse [95]. En occident, son emploi a ensuite été supplanté par l'usage de la digoxine [93].

La g-strophanthine a servi jusqu'à aujourd'hui à explorer le mode d'action des stéroïdes cardiotoniques, en postulant que ce qui était avéré pour l'ouabaïne serait considéré comme valide pour tous les glycosides cardiotoniques. Il apparaît maintenant qu'il existe des différences marquées entre le mécanisme d'action et les effets des digitaliques et ceux de l'ouabaïne, ce qui a engendré un regain d'intérêt de la part des chercheurs pour cette molécule [96].

L'ouabaïne a un délai d'action très rapide en IV : les effets débutent immédiatement après l'injection pour atteindre un maximum après 5 minutes et durent jusqu'à 7 heures. Les effets de la digoxine en IV sont moins rapides : de 5 à 30 minutes de délai d'action, avec un effet maximal obtenu 1 à 4 heures après.

L'ouabaïne stimule le métabolisme cardiaque et permet de réduire l'accumulation de lactates lors de pathologies cardiaques. Elle diminue également le taux d'acide gras dans le sang [97].

Il a été également établi que l'ouabaïne a un effet inhibiteur sur la cardiotoxicité induite par les digitaliques. A faible dose, elle permet de réduire les arythmies liées à la digoxine.

C'est également une molécule d'intérêt dans la lutte contre le cancer, en particulier lors de la formation de métastases et dans la lutte contre les pathologies neurologiques [98].

b. Toxicologie

Toute la plante est toxique, cependant, ce sont les graines qui renferment la plus forte concentration d'hétérosides cardiotoniques de type cardénolides : de 4 à 8% dont 90 à 95% sont représentés par l'ouabaïne.

Les hétérosides minoritaires sont l'acolongifloroside K, de toxicité comparable à l'ouabaïne et le strogoside, moins toxique. Les graines contiennent également des composés secondaires à divers aglycone : le sarnovide et des sarmentosides qui sont fortement toxiques, mais présents en très faible concentration ce qui rend leur toxicité négligeable par rapport à celle de l'ouabaïne [93].

Sa structure chimique est composée d'une génine, l'ouabagénine, et d'un ose : le rhamnose.

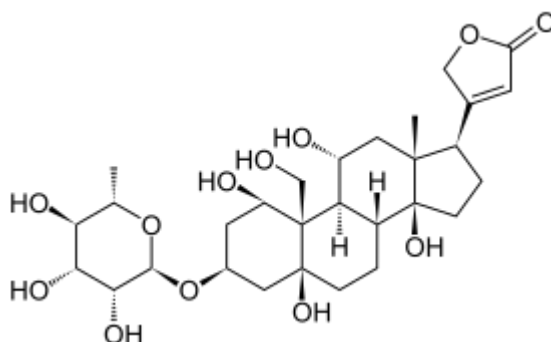


Figure 23 : Ouabaïne [99]

c. Dose toxique et dose létale de *Strophanthus gratus*

La dose létale d'ouabaïne par voie orale est estimée à moins de 5 mg/kg chez l'Homme [100].

6. La Scille (*Drimia maritima* L. Stearn = *Urginea maritima* L. Baker = *Charybdis maritima* L. = *Urginea scilla* Steinh = *Scilla maritima* L.)



Figure 24 : Drimia maritima L. Stearn [101], [102]

a. Botanique

Nom commun : Grande scille, Oignon marin, Scille maritime, Scille, Scille officinale, Squille

Famille : Hyacinthaceae

Hétérosides cardiotoniques : Bufadiénolides

Origine géographique : Pourtour méditerranéen. Elle pousse de l'Atlantique au Moyen-Orient.

Description :

On a longtemps considéré qu'il existait deux variétés de scille : la scille blanche à hétérosides de la scillarénine, dite Scille d'Italie ou Scille « femelle », abondante du Sud de la France jusqu'au Moyen Orient et la scille rouge à scilliroside, dite Scille d'Espagne ou Scille « male », des côtes atlantiques du Portugal, d'Espagne jusqu'au Maghreb. En réalité, *Drimia maritima* est un agrégat d'au moins six espèces.

La scille est une plante herbacée, vivace de 120-150 cm de hauteur.

Le bulbe est volumineux, formé d'écailles charnues emboîtées les unes les autres. Le diamètre peut atteindre 20 à 30 cm pour un poids de 5 à 7 kilos.

Au printemps, les feuilles sont entières, lancéolées, toutes basilaires, sortent en touffe au niveau du sol. Elles sont épaisses, à bord lisse, d'un vert foncé brillant et uniforme; leur taille importante, d'une dizaine de centimètres de large, peut atteindre 1 m de long.

Au début de l'automne, quand les feuilles sont desséchées, apparaît une tige nue, robuste, vert pâle ou pourpre, cylindrique pouvant atteindre 2 mètres.

Les fleurs, en forme d'étoiles d'environ 1 cm, à corolle blanche veinée de vert à l'extérieur, apparaissent à la fin de l'été. Elles sont disposées en une longue grappe serrée sur une hampe florale de 1 à 2 m de hauteur.

Le fruit est une capsule ovale brun-orangé à 3 loges renfermant chacune 3 à 4 graines arrondies.[51]

Période de floraison : Août à octobre

Confusion : Oignon comestible, lorsque la scille est de petite taille

Usages :

- Traditionnel :

La scille est une drogue très ancienne, connue des Egyptiens, des Grecs et des Arabes pour ses propriétés cardiotoniques et diurétiques.

La plante a été utilisée pour ses effets anti-asthmatique et expectorant en décoction, abortif et antiseptique en fumigation vaginale. Le bulbe, en cataplasme, est utilisé comme cicatrisant et verrucide dans les pays de Maghreb.

- Médicinal :

Au XXe siècle, les travaux de Stoll et Tissot qui lui ont permis d'être de nouveau prescrite dans les affections cardiaques, chez les malades ne répondant pas à la digitaline. La proscillaridine A, hétéroside cardiotonique contenu dans la scille, utilisable par voie orale, a été commercialisée jusqu'aux années 1990.

De nos jours, la proscillaridine A est une molécule prometteuse dans le ralentissement de la croissance tumorale [103], [104].

b. Toxicologie

La scille contient au moins une cinquantaine d'hétérosides cardiotoniques de type bufadiénolides, concentrés majoritairement dans le bulbe.

Les bufadiénolides ont une structure cydopentanoperhydrophenanthrenique, où est fixé, en C17, un noyau lactonique hexagonal non saturé de nature bufadiénolides. Les sucres associés sont le glucose et le rhamnose.

L'hétéroside cardiotonique majoritaire est le scillarène A (50 à 66% des hétérosides totaux). Il donne, par hydrolyse enzymatique, un autre hétéroside, la proscillaridine A. L'hydrolyse acide du scillarène A conduit à la scillaridine A, cardiotonique et raticide [105].

Le scillarène A se fixe faiblement sur le myocarde; son action est intermédiaire entre celle des hétérosides de la digitale et de l'ouabaïne extraite du *strophanthus*.

Tableau 6 : Liste des hétérosides de la scille [51]

Bufadiénolides	Sucre(s) associé(s)
Scillarénine (aglycone)	/
Scillarène A	Glucose + rhamnose
Proscillaridine A	Rhamnose
Scillicyanoside	Glucose
Scilliglaucoside	Glucose
Scillirubroside (scille rouge)	Glucose
Scilliroside	Glucose

c. Dose toxique et dose létale de *Drimia maritima* L.

Chez l'animal

Il apparaît que la toxicité de la scille rouge est plus importante que celle de la scille blanche. Ceci serait lié à la présence plus importante de scilliroside dans la scille rouge.

Poudre de scille :

- DL50 rat, *per os*: 490 mg/kg
- DL50 chien, *per os*: 145 mg/kg
- D L50 bétail, *per os*: 100-500 mg/kg
- DL50 mouton, *per os*: 250-500 mg/kg[51]

Chez l'Homme

La dose toxique chez l'Homme est imprécise, cependant, il apparaît que 3 à 5 grammes de poudre de scille serait mortel. La dose toxique des scillarènes purs est de l'ordre de 50 à 100 mg.

Chez l'enfant, la dose toxique est estimée aux alentours de 200 à 500 mg de poudre et de quelques milligrammes pour le seuil toxique du scillarène.

7. L'Hellébore noir (*Helleborus niger*)



Figure 25 : *Helleborus niger* [106], [107]

a. Botanique

Nom commun : Ellébore noire, rose de Noël, rose d'hiver, herbe de feu, herbe aux fous

Famille : Renonculaceae

Hétérosides cardiotoniques : Bufadiénolides

Origine du nom : Issu du grec ελλέβορος « elleboros » qui désigne une plante soignant la folie, et de « niger » référence latine à la couleur noire des racines.

Origine géographique : Europe occidentale, Europe centrale et Russie, présente en France dans les Alpes de Haute-Provence dans les bois de feuillus ou dans les zones calcaires en moyenne altitude.

Description :

C'est une plante herbacée de 15 à 30 cm de hauteur à tige foncée et possédant un rhizome noirâtre.

Les feuilles basales sont coriaces, longuement pétiolées, pédalées (présentant 7 à 9 lobes dentés, disposés en éventail), de couleur vert foncé sur le dessus et vert clair au-dessous.

Les fleurs, d'environ 5 cm, sont actinomorphes, terminales ou groupées par deux. Les 5 sépales sont de couleur blanche, verdissant légèrement après ouverture de la fleur et pouvant rougir jusqu'à devenir violacée pendant la maturation du fruit, donc persistent après la fertilisation.

Les fruits sont des follicules polyspermes d'environ 3 cm de long

Période de floraison : Janvier à avril

Confusion : Autres hellébore notamment l'hellébore fétide (*Helleborus foetidus*), l'hellébore vert (*Helleborus viridis*) et l'Ellébore blanc ou Véraire (*Veratrum album*) toxique par ses amines stéroïdiques.

Usages :

- Traditionnel

Décrites depuis l'Antiquité, les racines d'hellébore noir ont été utilisées pour ses propriétés purgatives, analgésiques, anti-inflammatoires, cardiotoniques, en tant que vermifuge, mais aussi pour traiter la folie, l'épilepsie, les délires, la lèpre, les affections herpétiques et psoriasiques.

Les rhizomes et les feuilles sont toujours utilisés en médecine traditionnelle pour leurs propriétés cardiotoniques, abortives, sédatives, antioxydantes, anti-inflammatoires et antimicrobiennes [12].

- Médicinal

Récemment, plusieurs composants de l'hellébore noir ont été décrits et sont considérés comme prometteurs pour soigner des pathologies sévères comme certains

cancers : en 2009, Jesse and al. ont décrit les effets d'extraits aqueux de plantes entières ayant provoqué la mort des cellules malignes dans les leucémies infantiles.

En 2014, une étude sur l'emploi d'hellébrigénine sur des cellules d'hépatocarcinome a montré que cette dernière provoquait l'arrêt du cycle cellulaire et induisait l'apoptose des cellules tumorales. En 2018, des recherches in vitro pour le traitement des glioblastomes ont montré des résultats encourageants [108], [109].

Les composés chimiques de l'hellébore noir auraient aussi un intérêt dans le traitement du diabète, des ulcères, mais aussi dans certains troubles plus courant comme le maux de dents, l'eczéma, les rhumatismes et permettrait de stimuler l'immunité. Des études plus poussées sont cependant nécessaires pour appuyer ces suggestions [12].

- Autre

On retrouvait il y a quelques années, dans les produits de farces et attrapes, l'Hellébore noir comme composant de la poudre à éternuer. Ces produits ont été ensuite interdits à la vente en 2006.

b. Toxicologie

Toute la plante est toxique : les feuilles, les fleurs, les fruits et surtout la racine.

Les plantes du genre *Helleborus* renferment des hétérosides cardiotoniques de type bufadiénolides (hellébroside : hellebrine, dégluco-hellebrine), mais aussi des saponosides stéroïdiques, émétiques et purgatifs, des ecdystéroïdes ayant un rôle protecteur de la plante et des γ -lactone toxique (protoanémone) rubéfiante et irritant pour la peau et les muqueuses : L'hellébore noir en contient environ 8 fois plus que l'hellébore fétide [12], [110].

L'hellébroside libère par hydrolyse une génine en C24 encore plus active, l'hellébrigénine.

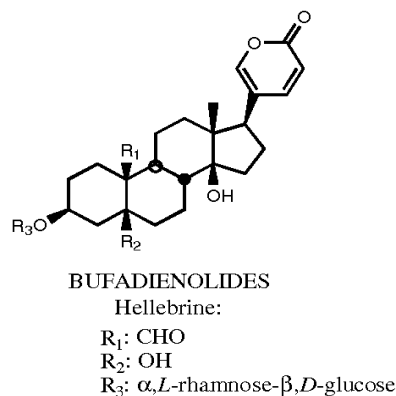


Figure 26 : Structure des hétérosides de l'hellébore noir [111]

c. Dose toxique et dose létale de *Helleborus niger*

Les données de la littérature sont imprécises quant à la dose toxique.

Chez l'homme, les intoxications graves semblent exceptionnelles. Des études chez la souris ont montré néanmoins que le DigiFab® se fixait sur les hétérosides de type bufadiénolides et pourrait donc potentiellement être utilisé comme antidote dans l'éventualité d'une intoxication sévère [112], [113].

IV- Tableaux cliniques des intoxications aux digitaliques-like

1. Expositions aiguës

A. Symptômes gastro-intestinaux

Les premiers symptômes suite à une intoxication aiguë par les digitaliques-like sont d'ordres gastro-intestinaux et apparaissent dans les minutes à quelques heures après l'ingestion. Les nausées et vomissements sont principalement d'origines centrales (à cause de l'action des digitaliques sur l'area postrema), et dans une moindre mesure, du fait de leur action irritante sur le tractus digestif, qui peut provoquer également des douleurs abdominales et diarrhées parfois sanglantes lors d'intoxications par l'Hellébore noir par exemple.

Des cas d'ischémies intestinales ou mésentériques entraînant des nécroses hémorragiques du tube digestif ont été décrits [114].

B. Symptômes cardio-vasculaires

On peut retrouver ensuite des manifestations cardio-vasculaires, généralement 3 à 6 heures après l'ingestion. Ce sont elles qui font toute la gravité de l'intoxication. On retrouve des troubles de la conduction et des arythmies auriculaires et ventriculaires de nature très variés. Les arythmies ventriculaires sont souvent à l'origine du décès des patients. [51], [115], [116]

Plus rarement du fait de l'effet inotrope positif et de la vasoconstriction qui limite cet effet, la littérature décrit quelques cas d'hypotension, notamment dans les cas d'intoxication au muguet [80], [86], [90].

Sur le plan électrocardiographique l'imprégnation digitalique est caractérisée par « la cupule digitalique ». Il s'agit d'un sous-décalage de ST concave, associé à

un QT court. La cupule est proportionnelle à l'amplitude de l'onde R. Elle est plus ou moins visible selon les individus.

Elle ne traduit pas forcément un surdosage dans le cadre d'un traitement médical, mais permet de détecter une intoxication aux plantes digitaliques-like de manière rapide.

Elle peut masquer une insuffisance coronaire, une hypokaliémie ou des troubles secondaires de la repolarisation en rapport avec une hypertrophie ventriculaire gauche [117].

Lorsque la cupule digitalique est présente sur un ECG lors d'une intoxication par des plantes digitaliques-like, cela justifie l'utilisation précoce d'anticorps antidigitaliques (DigiFab®).

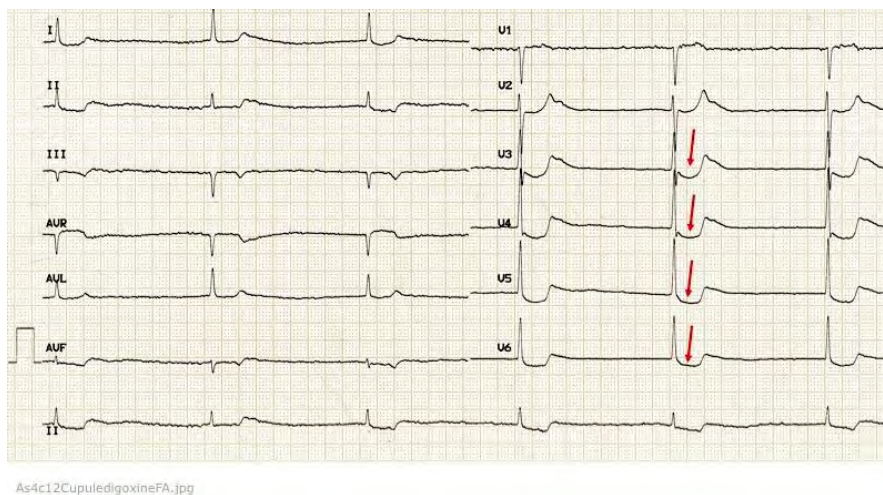


Figure 27 : Cupule digitalique [117]

C. Symptômes neuropsychiques

Au niveau neurologique, les signes les plus fréquemment retrouvés sont : maux de tête, faiblesse, confusion, tremblements, vertiges avec plus rarement des convulsions, des paresthésies et des psychoses.

Lors des intoxications, il n'est pas rare de retrouver une altération de la vision : vision colorée en jaune ou vert, présence de halos colorés avec plus rarement une vision flou et/ou une exacerbation des couleurs.

D. Impact électrolytique

On note une hyperkaliémie directement liée à l'inhibition de la $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase membranaire. L'hyperkaliémie peut être corrélée au degré de sévérité de l'intoxication, c'est un facteur pronostic.

L'hypokaliémie, l'hypomagnésémie ou l'hypercalcémie, sont des facteurs aggravants de l'empoisonnement.

E. Allergie

On retrouve de manière plus rare des manifestations allergiques suite aux intoxications [118].

F. Symptômes cutanés

Certaines plantes à toxicité digitalique-like peuvent également avoir une action irritante sur la peau et les muqueuses se traduisant par des sensations de picotements, engourdissements, brûlures : digitales, laurier rose et laurier jaune. La scille peut aussi conduire à une inflammation importante des tissus, à cause essentiellement de la présence des raphides d'oxalate de calcium. L'hellébore noir peut provoquer des inflammations du tractus digestif et urinaire qui peuvent évoluer en ulcérations plus sérieuses.

2. Exposition chronique

L'exposition chronique aux plantes cardiotoxiques est beaucoup plus rare, elle résulte la plupart du temps d'une intention délibérée de nuire, ou d'un mésusage dans le cadre de thérapies non-démontrées [42].

En 2002, Le Couteur et Fisher [22] ont rapporté un cas d'exposition chronique au laurier rose. Pendant deux mois, un homme a bu à son insu des extraits de laurier rose. Il a souffert de symptômes caractéristiques d'une intoxication aiguë (nausées, vomissements, douleurs abdominales, confusion), les symptômes ont gagné en intensité dans les dernières semaines pour devenir constant jusqu'à sa prise en charge médicale.

La toxicité chronique est difficile à évaluer mais pourrait mener à une anorexie, une perte de poids, des troubles de la vision et des troubles psychiatriques de type confusion, somnolence, maux de tête, délires et hallucinations.

PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE DES INTOXICATIONS

I- Prise en charge hospitalière

Dans le cas d'une intoxication à Nerium oleander ou Thevetia peruviana, la prise en charge des patients aux urgences débute par un examen clinique classique : constantes hémodynamiques, saturation en oxygène, examen électrocardiographique et bilan électrolytique sanguin, ce qui permet de pouvoir suivre l'évolution de l'état de santé des patients [22], [119]. A partir du moment où le diagnostic d'intoxication aux plantes digitaliques est posé, la digoxinémie doit être dosée pour une éventuelle prise en charge par antidote. Si le délai entre l'heure d'ingestion et l'hospitalisation est assez court, il est parfois possible de limiter l'absorption des toxiques.

1. Induction de vomissements et lavage gastrique

Depuis 1997, l'utilisation du lavage gastrique ou l'induction de vomissements n'est plus recommandé en routine car le bénéfice pour le patient n'a pas été démontré [120].

La décision de procéder à une évacuation gastrique doit être pondérée par le bénéfice potentiel apporté au patient et dans le cadre d'une prise en charge très précoce (une heure après l'ingestion) et de la présence d'un composé très toxique.

L'évacuation gastrique est contre-indiquée chez les patients présentant des troubles de la conscience, mais reste dans certains cas possible à condition que les voies aériennes soient protégées. L'utilisation de cette méthode en cas de co-ingestion avec des produits caustiques, solvants, produits moussants et de produits pro-convulsivants est également contre-indiquée.

L'induction précoce des vomissements par exemple lors d'une intoxication au laurier rose permet d'évacuer des composants de grande taille (à la différence du

lavage gastrique) : des feuilles, des morceaux de plante, ce qui peut contribuer à l'identification de la plante initiale dans le cas où le diagnostic définitif ne soit pas encore établi.

Le sirop d'Ipeca ainsi que l'apomorphine injectable ne sont plus utilisés aujourd'hui [121]; l'induction des vomissements est induite de manière périphérique, en stimulant les centres nerveux de la gorge.

2. Charbon végétal activé (Toxicarb®)

Conditionnement : solution buvable prête à l'emploi de 20g/100mL en flacon de 60mL ou 250 mL.

Utilisation : en dose unique si l'ingestion est récente (moins d'une heure) et si la substance est carboadsorbable, comme c'est le cas pour les hétérosides cardiotoniques.

Il peut être utile en cas d'intoxication importante d'effectuer une administration répétée (pour un adulte : 25g toutes les 4 heures pendant 24h voire quelques jours). Ceci permet d'empêcher le relargage dans l'intestin du toxique adsorbé ou d'en accélérer l'élimination et d'en empêcher la réabsorption car le charbon activé bloque le cycle entéro-hépatique [122], notamment ceux de la digoxine et de la digitoxine [123].

Contre-indication : Troubles de la conscience chez un patient non intubé, convulsions, intoxication par des produits caustiques, intolérance au fructose, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (présence de saccharose).

Effets indésirables : Il est recommandé de tenir compte de la capacité gastrique du patient car l'administration trop rapide et en quantité trop importante de charbon activé peut provoquer des vomissements pouvant entraîner des complications pulmonaires.

Le risque de vomissements est d'ores et déjà augmenté par l'effet émétisant des hétérosides cardiotoniques, ce qui complique davantage l'emploi de charbon activé.

Posologies :

- Adulte : 50-100g
- Enfant de 1 à 12 ans: 25 à 50 g de charbon activé
- Enfant de moins d'1 an : 1g/kg

Dans une étude in vitro de 2009 [124], Tiwary, Poppenga et Puschner ont comparé l'efficacité de différents adsorbants pour lier les hétérosides majoritaires (oléandrine et oléandrigénine) de *Nerium oleander*. Les résultats de cette étude in-vitro ont montré une plus grande capacité d'adsorption de ToxiBan®, un charbon activé à usage vétérinaire, par rapport au charbon activé générique. Cependant, l'efficacité de ces adsorbants n'a pas fait l'objet d'essais cliniques, ni chez l'animal, ni chez l'Homme [125].

3. Les laxatifs

L'influence des laxatifs sur la biodisponibilité des toxiques n'a jamais été prouvée, de ce fait, ils n'ont pas de place dans le traitement des intoxications.

II- Un antidote : le DigiFab®

1. Histoire

Les fragments Fab antidigitaliques sont utilisés chez l'homme depuis 1976. C'est grâce aux scientifiques Butler et Chen, ayant évoqué l'idée que des anticorps purifiés ayant une affinité et une spécificité forte pour la digoxine pouvaient s'avérer utiles dans la prise en charge des intoxications, que l'usage des anticorps antidigitaliques a pu être développé.

Depuis 1976, de larges séries incluant des patients intoxiqués par des digitaliques et traités par des anticorps antidigitaliques ont démontré l'innocuité de ces derniers.

Cette découverte est une révolution dans la prise en charge de ce type d'intoxications à mortalité élevée. Les anticorps antidigitaliques sont d'autant plus efficaces si leur administration intervient précocement après l'ingestion de digoxine ou de plantes digitaliques-like [126].

A. Historique des spécialités utilisées en France

Depuis 1995, la spécialité Digidot® 80 mg possède une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) dans la prise en charge des intoxications aux digitaliques. L'AMM pour la même indication est obtenue en 2001 [127].

En 2007, les laboratoires Roche arrêtent la fabrication et la commercialisation de la spécialité pharmaceutique Digidot® 80 mg, qui a brièvement été remplacée par la spécialité Digitalis Antidot®, du même laboratoire.

En 2008, cette dernière est remplacée par la spécialité Digibind® 38 mg, importée par les laboratoires GSK (GlaxoSmithKline inc).

Depuis 2011, le Digibind® est abandonné suite à une rupture de stock au profit du DigiFab® 40 mg, fabriqué au Royaume-Uni par les laboratoires Protherics UK Ltd et mis à disposition en France par les laboratoires SERB.

B. Production des fragments Fab des anticorps antidigitaliques

La production des fragments Fab anti-digitaliques suit plusieurs étapes.

Des immunoglobulines (IgG) anti-digitaliques sont obtenues à la suite d'injections répétées, chez le mouton, d'un conjugué digoxine-sérum albumine bovine. Après extraction, ces IgG sont clivées par la papaïne en fragments Fab et Fc. Les fragments Fab anti-digitaliques sont ensuite isolés et purifiés.

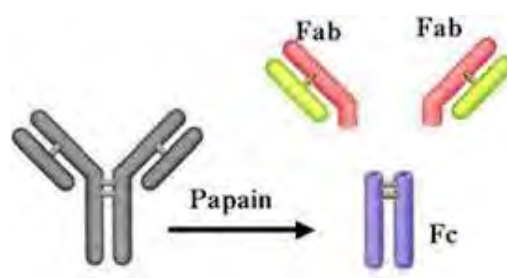


Figure 28 : Clivage des anticorps en fragments Fc et Fab par la papaïne [128]

Ayant perdu les fonctions effectrices du fragment Fc (notamment l'activation du complément) et en raison de leur taille moléculaire moindre (50kDa), les Fab sont a priori mieux tolérés, moins immunogènes et plus rapidement éliminés.

Il s'agit d'anticorps polyvalents, ce qui explique qu'ils puissent être utilisés dans les intoxications dues à différents hétérosides digitaliques.

2. Indications

Les fragments d'anticorps anti-digitaliques sont indiqués dans les intoxications sévères par la digoxine et ses dérivés, mais aussi lors des intoxications mettant en jeu le pronostic vital lors de l'ingestion de plantes ou les animaux contenant des hétérosides cardiotoniques.

Lors des empoisonnements aux hétérosides cardiotoniques issus des animaux ou des plantes comme le muguet de mai, les digitales, le laurier rose et le laurier jaune, l'affinité du DigiFab® est réduite, ce qui nécessite d'utiliser des quantités plus importantes d'antidote pour neutraliser les toxiques, par rapport à la quantité préconisée dans les intoxications à la digoxine [2], [17].

A. Recours au DigiFab®

Le recours aux fragments Fab anti-digitaliques lors d'une intoxication médicamenteuse répond à des critères cliniques, hémodynamiques et biologiques bien précis qui vont déterminer le protocole de neutralisation à appliquer : équimolaire, pour une élimination totale de la dose digitalique ou semi-molaire pour une élimination partielle [74]. Ces critères, établis pour les intoxications médicamenteuses à la digoxine, seront détaillés dans la partie « II- 5. Posologie » du présent chapitre. Dans le cas d'une intoxication symptomatique par les plantes digitaliques-like, on utilisera le protocole de neutralisation équimolaire.

3. Mécanisme d'action

L'affinité du DigiFab® pour la digoxine (et ses dérivés) est supérieure à celle de la digoxine pour la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$.

Le mécanisme d'action des fragments d'anticorps antidigitaliques (Fab : *fragment antigen binding*) repose sur une liaison rapide de la fraction libre de l'hétéroside cardiotonique dans l'espace extracellulaire, empêchant ainsi la fixation du digitalique sur la pompe $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$.

Les hétérosides contenus dans l'espace intracellulaires liée de manière réversible à la $\text{Na}^+ \text{K}^+$

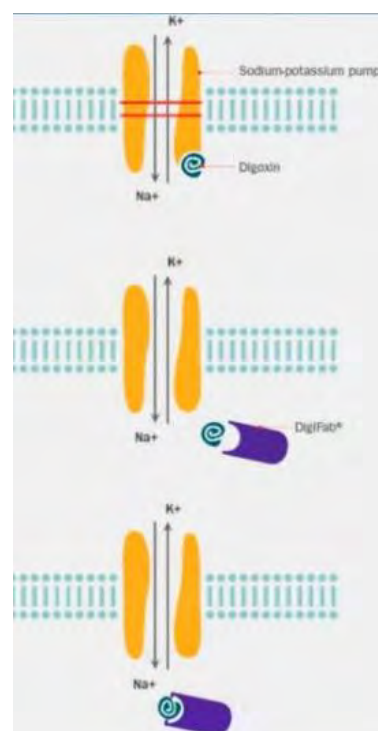


Figure 29 Mécanisme d'action du DigiFab® [129]

ATPase diffusent ensuite, en suivant le gradient de concentration, vers l'espace extracellulaire, où ils seront alors neutralisés par les fragments d'anticorps.

Ceci conduit à la formation de complexes Fab-hétérosides inactifs, réduisant ainsi les effets cardiotoxiques des glycosides. Les complexes Fab-digoxine sont ensuite excrétés par les reins et le système réticulo-endothélial.

On observe donc après administration d'anticorps antidigitaliques, une augmentation de la concentration sérique d'hétérosides liés aux Fab et une diminution des concentrations en hétérosides libres. La très haute affinité des Fab pour la digoxine et la digitoxine évite la dissociation secondaire des complexes formés.

L'élimination des digitaliques dépend dès lors principalement de la cinétique des Fab antidigitaliques [130], [131].

4. Pharmacocinétique

Pharmacocinétique des Fab antidigitaliques en cas de fonction rénale normale (DFG > 80-90 ml/min/1.73m³) :

Volume de distribution (Vd)	0,25 - 0,4 l/kg
Temps de demi-vie	14 - 30 h
Clairance totale	0,17-0,52 ml/min
Rebond de digoxine libre	Après 12-72h

Pharmacocinétique des Fab antidigitaliques en cas d'insuffisance rénale :

Volume de distribution (Vd)	Inchangé
Temps de demi-vie terminal	Jusqu'à dix fois plus long
Clairance totale	Réduite selon la gravité (voir ci-dessous)
Rebond de digoxine libre	Après 12h-130h
Hémodialyse/-filtration	Incapable d'éliminer les Fab antidigitaliques

Le rebond de la digoxine libre n'est pas causé par une dissociation des Fab anti-digitaliques, mais par une redistribution en provenance des tissus. On ne connaît pas exactement la raison du retardement en cas d'insuffisance rénale; elle réside vraisemblablement dans le ralentissement de la distribution de Fab antidigitaliques dans l'insuffisance rénale [17], [131].

5. Posologie

Un flacon de DigFab® contient 40mg de fragments Fab, capables de fixer 0,5mg de digoxine ou de digitoxine.

Le protocole d'adaptation des doses d'antidote dépend de critères précis, en rapport avec les signes cliniques et hémodynamiques exprimés par les patients. En fonction des symptômes, il sera décidé d'une stratégie de neutralisation totale (équimolaire) ou partielle (semi-molaire) de la quantité de digoxine dosée.

A. Neutralisation équimolaire : risque vital immédiat

L'administration de DigiFab® à dose curative (neutralisation équimolaire) est nécessaire si un seul des facteurs péjoratifs suivant est présent [74] [130]:

- Arythmie ventriculaire, (fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire) asystolie,
- Bradycardie < 40 /min, résistante à 1mg d'Atropine IV
- Kaliémie > 5 mmol/l,
- Choc cardiogénique
- Infarctus mésentérique

Le nombre de flacons à administrer est calculé en fonction de la concentration plasmatique en digoxine selon la formule :

$$\text{Nombre de flacons à administrer} = 2 \times ([\text{Digoxinémie} \times V_d \times P] \times 10^{-3})$$

avec digoxinémie en $\mu\text{g/L}$ ou ng/ml ; V_d = volume apparent de distribution du digitalique (5,6 l/kg pour la digoxine) ; P = poids du patient (kg)

Après la première dose d'antidote, s'il apparaît des signes cliniques associés à un facteur péjoratif, l'administration d'une deuxième dose d'antidote est recommandée.

Lors d'intoxication par les plantes digitaliques, on préconise une administration équimolaire dans le but de pallier à la toxicité des hétérosides cardiotoniques. En effet, contrairement aux intoxications médicamenteuses chez les patients traités par digoxine, le but est de neutraliser l'ensemble des molécules.

B. Neutralisation semi-molaire : risque vital potentiel

L'administration précoce en prophylaxie (neutralisation semi-molaire) est indiquée pour des personnes présentant au moins 3 des facteurs de mauvais pronostic suivants [74] :

- Age > 55 ans
- Sexe masculin
- Cardiopathie préexistante
- Kaliémie > 4,5 mmol/l
- Existence d'un BAV quel que soit le degré
- Bradycardie < 60/ min, résistante à 1mg d'Atropine IV

$$\text{Nombre de flacons à administrer} = 1 \times ([\text{Digoxinémie} \times V_d \times P] \times 10^{-3})$$

C. Dose ingérée et taux plasmatiques inconnus

En cas de risque vital immédiat, si l'on ne dispose pas du dosage en hétérosides cardiotoniques ou si la dose supposée ingérée est inconnue, il est recommandé d'administrer environ 400mg de DigiFab®, soit une dizaine de flacons, en intraveineuse sur 30 minutes. Cette dose peut être répétée selon l'évolution des symptômes.

Pour les enfants de moins de 20 kilos, lorsque la quantité ingérée et la concentration plasmatique ne sont pas connues, un flacon de 40mg de DigiFab® est généralement suffisant pour une neutralisation complète [119], [130], [132].

6. Conservation, préparation et administration

L'antidote doit être conservé au réfrigérateur entre +2°C et +8 °C pour une durée maximale de 3 ans. Le produit doit être utilisé dans les 4 heures après sa reconstitution.

La dose de Digifab est à administrer dans 250 ml de chlorure de sodium isotonique en perfusion IV sur au moins 60 minutes sous surveillance électrocardiographique [74].

Pour des doses très faibles chez les nourrissons, le flacon reconstitué doit être dilué avec du chlorure de sodium 0.9%, pour obtenir une solution iso-osmotique de concentration égale à 1mg/mL de Fab. L'administration grâce à une seringue à tuberculine est possible.

7. Effets indésirables

Les effets indésirables des fragments d'anticorps anti-digitaliques sont peu fréquents et généralement modérés.

Hypersensibilité

Comme avec tout médicament injectable contenant des protéines, la survenue de réactions lors de la perfusion ou de réactions d'hypersensibilité est possible. Il est recommandé de surveiller attentivement les signes et les symptômes d'une réaction anaphylactique et d'une réaction allergique aiguë. Un traitement d'urgence approprié doit être disponible lorsque DigiFab® est administré [133].

Des cas de réactions cutanées (urticaire, prurit), ainsi que des œdèmes faciaux aient été observés [17].

Troubles cardiaques

La suppression de l'effet inotrope positif peut se traduire par une aggravation de l'insuffisance cardiaque chez des patients traités par digitaliques. Il a aussi été observé des hypotensions, des douleurs thoraciques et des hypotensions orthostatiques.

Troubles métaboliques

Hypokaliémie, hyperkaliémie.

Lors de l'intoxication aux digitaliques, la sortie de potassium vers l'espace extracellulaire et son excrétion rénale augmentée, entraînent chez les patients une hyperkaliémie, mais aussi un déficit du capital potassique de l'organisme. Lorsque les effets digitaliques disparaissent grâce à l'administration de DigiFab®, la rediffusion vers la cellule du potassium passé dans l'espace extracellulaire, peut se traduire par une hypokaliémie parfois profonde, notamment lorsqu'une correction de l'hyperkaliémie a précédé l'administration des fragments.

Le suivi de la kaliémie doit être régulier pendant et jusqu'à 24 heures après l'administration des anticorps antidigitaliques.

Troubles gastro-intestinaux

Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, distension abdominale.

Affection rénale et urinaire

Insuffisance rénale

Troubles généraux et réaction au site d'administration

Syndrome pseudo-grippal, fatigue, phlébite au point d'injection

Autres effets indésirables (cas rares). : Apnée du nouveau-né, thrombopénie [134]

8. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

9. Coût et répartition

Le DigiFab® est un produit onéreux. Le coût d'un flacon en 2019 est de 1098 €.

Le CAP de Toulouse possède un stock de 20 flacons de DigiFab® destinés aux CHU de Toulouse. Les flacons peuvent éventuellement être envoyés dans les hôpitaux périphériques de toute la région Occitanie en cas de besoin immédiat, car peu d'établissement en sont dotés du fait de leur coût et de leur rareté d'utilisation.

III- Traitements symptomatiques

Le DigiFab® est le traitement de référence dans la prise en charge des intoxications aux digitaliques. Il peut être disponible rapidement dans les hôpitaux de France, comme nous l'avons évoqué précédemment. Il existe cependant d'autres moyens thérapeutiques qui permettent de limiter les signes cliniques sans pour autant avoir la même efficacité que les anticorps antidigitaliques.

1. Compensation des pertes hydro-électriques

L'un des premiers signes d'intoxication aux hétérosides cardiotoniques sont les nausées et vomissements qui peuvent être importants et de ce fait entraîner une déshydratation et des troubles électrolytiques. La perte électrolytique sera donc systématiquement compensée en début d'hospitalisation.

Les électrolytes seront dosés régulièrement tout au long du traitement, en particulier la kaliémie dont l'équilibration devra être effectuée avec précaution, tout comme la magnésémie, la natrémie et la phosphorémie.

L'administration de calcium est prohibée dans le cas d'intoxications aux digitaliques car cela risque de provoquer ou d'aggraver les troubles du rythme [135].

2. Atropine

En cas de bradycardie sinusale ou de troubles de la conduction menant à une bradycardie inférieure à 40 bpm, l'atropine est utilisée en première intention.

Il est possible d'administrer des doses bolus d'atropine à 0,5 - 1 mg en IV, de manière répétée si nécessaire jusqu'à 3 mg en général. Au-delà, le risque d'encéphalopathie anticholinergique devient non-négligeable (confusion, hallucination, délire, agitation, dysarthrie, tremblements des extrémités, myoclonies, coma, convulsions, syndrome extra-pyramidal avec hypertonie, hyperréflexie),

accompagnés de signes neurovégétatifs : tachycardie sinusale, sécheresse des muqueuses, rétention urinaire, constipation) [126], [136].

L'atropine permet de limiter la bradycardie, mais sa durée d'action étant très courte (environ 15 minutes), ses effets s'estompent rapidement, rendant l'amélioration seulement transitoire. L'administration d'atropine en perfusion à raison de 0.6mg/h permet de maintenir une fréquence cardiaque autour de 70-80 bpm et constitue une alternative ou un complément à l'administration en bolus.

En cas de bradycardie résistante à l'administration d'atropine, un traitement par anticorps antidigitaliques doit être instauré. Si l'antidote n'est pas disponible, ou en cas de bradycardie sévère, un pacemaker temporaire peut être mis en place. En cas de fibrillation ventriculaire, il est possible d'effectuer une cardioversion à faible énergie.

3. Indisponibilité des anticorps antidigitaliques

Insuline

L'hyperkaliémie peut être traitée avec précaution en utilisant de l'insuline-glucose. Pour prévenir les hypoglycémies, l'insuline est administrée avec une solution glucosée.

L'administration d'insuline-glucose augmente l'activité de la $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPase du muscle squelettique et de l'hépatocyte ce qui fait entrer le potassium dans les cellules.

L'effet commence dans le quart d'heure qui suit l'injection, et dure environ 2 heures.

En urgence, les doses préconisées sont de 100 ml de G30 % et 10 unités d'insuline en bolus. Une surveillance horaire de la glycémie capillaire est indispensable pendant plusieurs heures après l'administration. Un autre schéma d'administration simple est composé de 30 unités d'insuline rapide dans 500 ml de sérum glucosé à 30 % [137].

Les résines échangeuses d'ion sont peu efficaces en urgence pour lutter contre l'hyperkaliémie.

Sulfate de Magnésium

Le magnésium a une action antiarythmique supraventriculaire dose dépendante connue, bien que modérée.

Cette propriété a conduit à son emploi comme antiarythmique au cours de tachycardies auriculaires et de troubles de l'automatisme sinusal, notamment lors de l'intoxication aux digitaliques. Cependant, l'emploi de sulfate de magnésium à dose thérapeutique (2g en IV sur 20 minutes pour un adulte) en tant qu'antiarythmique dans les intoxications n'est pas recommandé en première intention, car encore mal évalué, et est contre indiqué en cas de troubles de la conduction.

Les effets indésirables constatés sont de type vagal : nausée, bradycardie, hypotension, flush, ce qui pourrait masquer les symptômes réel des intoxications aux digitaliques [138].

Anti-arythmiques

L'utilisation des anti-arythmiques tels que la Quinidine, l'Hydrochloroquine et le Disopyramide (anti-arythmique de classe Ia) est contre-indiquée en raison du risque d'aggravation du bloc auriculo-ventriculaire. La Phénytoïne et la Lidocaïne, autrefois utilisées, ne sont pas jugés suffisamment efficaces. Leur utilisation peut même s'avérer dangereuse [139].

Stimulateurs cardiaques

- Entraînement électrosystolique externe

L'entraînement électrosystolique doit être réservé aux bradycardies sévères avec généralement un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré, résistantes à l'atropine et uniquement en cas de non-disponibilité des fragments Fab [123], [139], [140].

Le principe est d'apposer des électrodes cutanées à usage unique, de la même façon que celles d'un défibrillateur, en programmant la fréquence optimale de stimulation avec une intensité minimale efficace. L'avantage de la voie transcutanée est qu'elle est rapide à poser, non invasive et simple d'emploi.

L'entraînement électrosystolique externe peut être mal supporté du fait de la douleur due à la stimulation des muscles thoraciques. Il est recommandé en cas d'usage de cette technique d'employer des analgésiques pour améliorer le confort du patient [141].

- Stimulateur cardiaque transveineux

Il s'agit de la mise en place d'une sonde de stimulation temporaire dont l'extrémité est logée à la pointe du ventricule droit. La sonde est insérée par un abord veineux qui peut être la veine jugulaire interne droite, la veine sous-clavière gauche ou par voie fémorale.

Cependant, cette approche comporte de nombreuses complications potentielles : échec de l'abord veineux, pneumothorax, hémithorax (voie sous-clavière), troubles thrombo-emboliques (voie fémorale), complications infectieuses, arythmies ventriculaires.

Les indications de la stimulation cardiaque temporaire n'obéissent pas à un consensus clair. En effet, la plupart des recommandations sont plus tirées de l'expérience pratique que d'essais cliniques, c'est pourquoi son utilisation dans les intoxications aux digitaliques ne doit être recommandée que dans les cas de bradycardies résistantes à l'atropine avec des troubles de la conduction associés [142].

Catécholamines

Les catécholamines sont formellement contre-indiquées car elles possèdent une synergie d'action pro-arythmogène ventriculaire avec les dérivés hétérosides des digitaliques-like.

4. Epuration extracorporelle

De manière générale, le recours à l'hémodialyse n'est entrepris que si l'on peut attendre un bénéfice clinique pour le patient. En effet, cette technique permet d'éliminer efficacement les molécules hydrosolubles, de poids moléculaire inférieur à environ 500 Daltons, ayant un faible volume de distribution et peu liées aux protéines plasmatiques (cf. Tableau 7).

Tableau 7 : Caractéristiques pharmacocinétiques de la digoxine, de la digitoxine et de l'oléandrine impactant l'efficacité de la technique d'hémodialyse [18], [143]

	Digoxine	Digitoxine	Oléandrine
Solubilité	Hydrosoluble	Liposoluble	Liposoluble
Poids moléculaire	780,94 g/mol	764,94 g/mol	576,73 g/mol
Volume de distribution	5,6 L/kg	0,56 L/kg	1L/kg (supposé)
Liaison aux protéines plasmatiques	25% (faible)	90% (forte)	-

L'épuration par hémodialyse n'est donc pas assez efficace pour être envisagée dans le cas de la digoxine car cette dernière a un poids moléculaire, un volume de distribution et surtout une liaison tissulaire trop importante.

De même, les paramètres pharmacocinétiques de la digitoxine et de l'oléandrine ne permettent pas d'effectuer de dialyse efficace [139]. De plus, cette méthode fait courir le risque de perturber l'équilibre électrolytique.

IV- Méthodes analytiques et suivi des concentrations

1. Suivi des concentrations

A partir du moment où le DigiFab® est administré, les dosages de digoxine peuvent être faussés ou difficilement interprétables. La concentration en digoxine doit être si possible dosée avant l'administration des anticorps antidigitaliques ; en effet, le prochain dosage de digoxine libre ne pourra être fiable que lorsque que les fragments Fab seront éliminés de l'organisme, ce qui peut prendre quelques jours chez les patients insuffisants rénaux.

Après l'administration de l'antidote, il arrive que la concentration en digoxine d'élève brutalement, mais la digoxine sera alors presque totalement fixée aux fragments d'anticorps et ne pourra donc plus interagir avec son récepteur [114].

2. Méthodes analytiques

Il existe plusieurs méthodes d'analyses et de quantification des toxiques dans les fluides corporels. Les méthodes de références sont des méthodes de chromatographie liquide haute performance couplées à la spectrométrie de masse (HPLC/MS) ou à la spectrométrie de masse tandem (HPLC/MS/MS). Ces méthodes sont les plus sensibles et les plus spécifiques pour identifier et quantifier la concentration d'hétérosides cardiotoniques et leurs métabolites de manière précise [40], [144].

Cependant, ces méthodes ne sont pas utilisables en routine, contrairement aux techniques par immuno-essais, du fait de leur complexité et de leur coût.

Les techniques d'immuno-essais utilisent des anticorps spécifiques de la digoxine et/ou de la digitoxine, qui par analogie de structure et réactions croisées vont pouvoir se fixer sur les hétérosides digoxine-like.

Le principal problème du suivi des concentrations de digoxine et de digitaliques-like est celui des interférences liées à l'administration des fragments Fab, mais aussi

à la présence de métabolites (digitoxigénine, métabolite inactif), de substances endogènes comme les *digoxin-like immunoreactive factors* (DLIFS) et de certains médicaments qui peuvent fausser l'interprétation des résultats..

Le suivi des concentrations de digoxine libre après administration d'anticorps antidigitaliques permet de contrôler l'efficacité du traitement antidotique et d'anticiper un éventuel effet rebond (au-delà d'une digoxinémie de 2 µg/L, les symptômes dus à l'intoxication par les digitaliques sont susceptibles de réapparaître), ce qui pourrait entraîner une nouvelle administration d'antidote.

La validité du dosage dépend du type d'immunodosage utilisé et de la présence de Fab dans le sérum au moment de l'analyse. En effet, la présence de concentrations élevées de Fab libre dans le sérum (juste après leur administration) est source d'interférences analytiques, car ces fragments d'anticorps ont une affinité pour la digoxine comparable à celle des anticorps utilisés dans les immunodosages.

A. Techniques radio-immunologiques

Les techniques radio-immunologiques (RIA : radio immunoassay), mal adaptées à l'urgence, donnent des résultats inexacts, car ce sont des techniques extrêmement sensibles à la présence des fragments Fab. De nos jours, ces techniques sont peu utilisées par rapport aux autres méthodes d'analyses disponibles.

B. Méthode immunologique en phase homogène

La technique par polarisation de fluorescence (FPIA®) dose la digoxine totale en la sous-estimant. Cette mesure n'a que peu d'intérêt en urgence, mais peut permettre, à distance de l'administration, de calculer le temps de demi-vie des complexes digoxine-Fab, afin d'anticiper une éventuelle ré-administration d'antidote.

Aujourd'hui, la FPIA est de moins en moins utilisée car elle nécessite un prétraitement de l'échantillon qui la rend sensible aux interférences des DLIFS et ne permet pas de suivre la digoxine libre de manière suffisamment précise.

C. Méthodes immunologiques séquentielles

Les immunodosages séquentiels (exemple : type MEIA® : *technique immunoenzymatique microparticulaire* ou *technique séquentielle sur analyseur Dimension®*), sont moins sensibles aux interférences liées aux fragments Fab pour doser la digoxine libre, car ces derniers sont éliminés lors des étapes de séparation de phase.

Cependant, ces méthodes d'analyses surestiment tout de même de plus de 25% la digoxine libre. Cette surestimation peut être attribuée au dosage d'une partie des complexes digoxine-Fab ou une élimination incomplète des fragments Fab libres lors des étapes de séparation.

D. Immunodosage après ultrafiltration

Malgré son coût non négligeable, la méthode par ultrafiltration semble être actuellement, une technique de choix pour doser la digoxine en présence d'anticorps antidigitaliques. Elle permet grâce une membrane semi-perméable, de séparer les macromolécules en fonction de leurs poids moléculaire, de leur configuration et de leur charge, afin d'obtenir un ultrafiltrat dépourvu de fragments Fab. La digoxine présente dans cet ultrafiltrat sera ensuite quantifiée par immunodosage.

Cette technique est cependant susceptible de sous-estimer la fraction libre de digoxine, mais permet d'éliminer les DLIS (*digoxin-like immunoreactive substances*) très fortement liées aux protéines.

L'absence de protéines dans l'ultrafiltrat est responsable d'un effet matrice (influence du milieu analysé sur l'élément dosé) sur les immunodosages de la digoxine, qui nécessite un ajustement par étalonnage ou à l'aide d'une droite de régression [62], [131].

La connaissance du type de dosage effectué et des interférences potentielles qui y sont rattachées est importante pour interpréter correctement les résultats, car

selon la nature de l'immunodosage, la concentration apparente sera potentiellement surestimée ou sous-estimée.

CHAPITRE 2 : MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude épidémiologique des cas d'exposition par ingestion de trois plantes digitaliques-like : le laurier rose (*Nerium oleander*), le muguet (*Convallaria majalis*) et la digitale (*Digitalis purpurea*) sur la période du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2018.

I- Source et recueil des données

Les données des cas présentés et des analyses statistiques ont été collectées au Centre Antipoison de Toulouse grâce aux informations saisies dans le Système d'Information des Centres Antipoison (SICAP).

1. Données relatives au dossier

Pour chaque dossier, les données recueillies sont anonymisées et codées par les toxicologues régulateurs du Centre Antipoison de Toulouse.

Un dossier comporte : un numéro de dossier et le numéro du ou des régulateurs. Sont renseignés également : le lieu d'exposition, la date et l'heure de l'ingestion ainsi que celles d'apparition des symptômes, les circonstances d'expositions.

Concernant le patient, sont indiqués : l'âge, le sexe et les antécédents. Les plantes impliquées ainsi que les parties de plantes consommées sont identifiées, la quantité et la voie d'exposition précisée.

On retrouve aussi la liste des symptômes, avec une évaluation du risque et de l'imputabilité, ainsi que les conseils préconisés par les toxicologues régulateurs.

Les données concernant les examens réalisés, les résultats d'analyses biologiques et les traitements effectués sont également recueillis. Pour chaque dossier, l'évolution clinique des patients est notée.

2. Détermination de l'espèce en cause

L'identification de l'espèce en cause peut se faire à partir d'une photographie de la plante ou partie de plante grâce à un système de Phytoliste. C'est un réseau mettant en relation les CAPTV français, via messagerie sécurisée, avec des médecins, des pharmaciens, des botanistes et des horticulteurs agréés, qui, grâce au document photographique, au lieu de cueillette (jardin, champs, forêt, lisière de bois), aux circonstances d'exposition et aux symptômes peuvent identifier ou guider l'identification des plantes.

II- Définition de cas

1. Cas d'exposition

Un cas d'exposition par les plantes est défini par une personne ayant ingéré ou mis en bouche une partie de plante, un extrait de plante ou une plante entière mais ne développant pas pour autant de signes cliniques.

2. Cas d'intoxication

Un cas d'intoxication par les plantes est défini par une personne ayant ingéré ou mis en bouche une partie de plante, un extrait de plante ou une plante entière et ayant exprimé au moins un signe clinique.

III- Analyse des données

1. Plan d'analyse des données

L'analyse des données a ensuite été réalisée avec Microsoft Office Excel.

2. Evaluation de la gravité de l'intoxication

La gravité de l'intoxication est définie selon la cotation du Poison Severity Score (PSS) :

- Gravité codée « nulle » (PSS = 0) : la gravité globale est nulle, avec aucun symptôme ou signe liés à l'exposition.
- Gravité codée « faible » (PSS = 1) : la gravité globale est mineure, avec un ou plusieurs symptômes transitoires et résolus spontanément. Ici, ces symptômes sont de type nausées, vomissements ou diarrhées peu intenses, irritation oro-pharyngée.
- Gravité « Moyenne/modérée » (PSS = 2) : la gravité globale est modérée, avec un ou plusieurs symptômes intenses ou de longue durée. Ici, il s'agit de symptômes de type nausées, vomissements ou diarrhée intenses, œdème local, hypersudation, érythème, malaise.
- Gravité codée « Forte » (PSS = 3) : la gravité globale est forte, avec un ou plusieurs symptômes graves voire potentiellement mortels. Ce sont des symptômes de type atteintes cardiovasculaires : troubles du rythme, troubles tensionnels

3. Evaluation de l'imputabilité de l'intoxication

L'imputabilité est l'indicateur de la force du lien existant entre une exposition à une plante et l'apparition d'un ou plusieurs symptômes. Elle est définie selon cinq niveaux et six modalités : indéterminable (sans objet), nulle, non nulle, possible, probable, très probable.

4. Biais

Les cas développés et les analyses statistiques ont été effectués en excluant les cas d'exposition à plusieurs toxiques pour éviter un biais dans les symptômes développés et dans les réponses aux traitements potentiels.

5. Les critères d'inclusion des cas d'intoxication

Les expositions retenues pour cette analyse épidémiologique sont celles enregistrées par le Centre Antipoison de Toulouse pour la région Occitanie sur la période 2017-2018.

Seules les intoxications concernant le laurier rose, le muguet et la digitale seront retenues.

Seules les mono-expositions seront traitées.

Les expositions accidentelles et volontaires sont étudiées.

Les expositions avérées asymptomatiques (imputabilité indéterminable ou nulle) sont incluses dans les analyses.

Pour pouvoir comparer les données de la région Occitanie, avec les statistiques françaises, les critères étudiés pour chaque cas d'exposition sont : le sexe, la tranche d'âge, la gravité selon les symptômes développés (faible, moyenne ou forte), les circonstances de l'exposition (confusion avec une autre plante, mauvaise appréciation du risque, tentative de suicide) et enfin si l'exposition a donné lieu à une hospitalisation.

6. Les critères d'exclusion des cas d'intoxication

Les plantes qui ne sont ni laurier rose, ni muguet, ni digitale ne seront pas étudiées.

Les cas de poly-expositions aux plantes ou à des mélanges plantes – médicaments ne seront pas étudiés.

CHAPITRE 3 : RESULTATS

PARTIE 1 : LE LAURIER ROSE

I- Etude rétrospective

En 2017 et en 2018, le Centre Antipoison de Toulouse a répondu à respectivement 61 et 79 appels concernant des expositions au laurier rose.

Ci-dessous, les données extraites de la base de données du Centre Antipoison ont été analysées à partir de tableaux (cf. Tableaux 8, 9 et 10).

Les critères de gravité ont été classés selon la liste suivante :

Nulle = Aucun symptôme

Faible = Nausées, vomissements ou diarrhées peu intenses, irritation oro-pharyngée

Modérée = Nausées, vomissements ou diarrhée intenses, œdème local, hypersudation, érythème, malaise

Forte = Atteinte cardiovasculaire : troubles du rythme, troubles tensionnels

En 2017, 58 des 62 appels concernant le laurier rose étaient des mono-expositions (cf. Tableau 8). On observe que les appels concernent environ autant d'hommes que de femmes. Les tranches d'âges les plus touchées sont les enfants de moins de 5 ans (46%) et les adultes entre 16 et 65 ans (37%).

La gravité des expositions était nulle dans 67,2% des cas, faible dans 22,4% des cas, modérée dans 8,6% des cas et forte dans 1,7% des cas (résultant d'une tentative de suicide).

Les circonstances d'expositions sont majoritairement une mauvaise appréciation du risque (89,6%). Les confusions avec d'autres plantes s'élèvent à 5,2% du total, tout comme les tentatives de suicide.

Très peu d'appels ont menés à des hospitalisations. Il s'agissait d'un nourrisson de 7 mois, d'un enfant de 8 ans, d'un adolescent de 15 ans avec des symptômes de gravité nulle ou faible. Les deux dernières hospitalisations concernaient des tentatives de suicide avec des symptômes de gravité modérée à forte.

Une seule hospitalisation a menée à l'utilisation de DigiFab®.

Tableau 8 : Laurier rose - Statistiques des appels passés au Centre Antipoison de Toulouse en 2017

2017	<5 ans	6-15 ans	16- 65 ans	>65ans	Total
Nombre d'appels	27	11	22	2	62 dont 58 mono-expositions
Nombre de poly-expositions	0	3	1	0	4
Sexe ratio	59% H 41% F	88% H 12% F	38% H 62% F	100% F	53% Homme 47% Femme
Intoxications par tranche d'âge (%)	46%	14%	37%	3%	
Gravité	Nulle = 21 Faible = 4 Modérée = 2 Forte = 0	Nulle = 6 Faible = 2 Modérée = 0 Forte = 0	Nulle = 12 Faible = 6 Modérée = 2 Forte = 1	Nulle = 0 Faible = 1 Modérée = 1 Forte = 0	Nulle = 67,2% Faible = 22,4% Modérée = 8,6% Forte = 1.7%
Circonstances					Confusion avec une autre plante : 3 soit 5,2%
					Mauvaise appréciation du risque : 52 soit 89,6%
					Tentative de suicide (TS) : 3 soit 5,2%
Hospitalisation	1	2	1	1	5/58 dont 2 TS

En 2018, 76 des 79 appels concernant le laurier rose étaient des mono-expositions (cf. Tableau 9). On observe que les appels concernent environ autant d'hommes que de femmes. Les tranches d'âges les plus touchées sont les enfants de moins de 5 ans (55%) et les adultes entre 16 et 65 ans (30%).

La gravité des expositions était nulle dans 80,2% des cas, faible dans 14,5% des cas, modérée dans 4% des cas et indéterminée dans 1,3% des cas.

Les circonstances d'expositions sont majoritairement une mauvaise appréciation du risque (85,5%). Les confusions avec d'autres plantes s'élèvent à 9,2% du total, et les tentatives de suicide à 5,3% des cas.

En 2018 il y a eu plus d'hospitalisations suite aux appels : 14,5% contre 8,6% en 2017. Cependant la proportion de tentative de suicide est restée sensiblement la même (5,2% contre 5,3% en 2018)

Il s'agissait trois enfants de moins de 5 ans avec des signes cliniques de gravité nulle à faible, et de huit adultes d'âge variant entre 24 ans et 69 ans, dont quatre avaient été admis pour tentative de suicide.

Tableau 9 : Laurier rose - Statistique des appels passés au Centre Antipoison de Toulouse en 2018

2018	<5 ans	6-15 ans	16- 65 ans	>65ans	Total
Nombre d'appels	42	8	24	5	79 dont 76 mono-expositions
Nombre de poly-expositions	0	0	2	1	3, tous pour tentatives de suicide
Sexe ratio	45% H 55% F	62,5% H 37 ,5% F	59% H 41% F	75% H 25%F	53% H 47% F
Intoxications par tranche d'âge (%)	55%	10%	30%	5%	
Gravité	Nulle = 37 Faible = 4 Modérée = 1 Forte = 0	Nulle = 8 Faible = 0 Modérée = 0 Forte = 0	Nulle = 14 Faible = 6 Modérée = 6 Forte = 0	Nulle = 2 Faible = 1 Modérée = 0 Forte = 0 Indéterminée = 1	Nulle = 80,2% Faible = 14,5% Modérée = 4% Forte = 0% Indéterminée = 1,3%
Circonstances					Confusion avec une autre plante : 7 soit 9,2%
					Mauvaise appréciation du risque : 65 soit 85,5%
					Tentative de suicide (TS) : 4 soit 5,3%
Hospitalisation	3	0	7	1	11 dont 4 TS

Lorsqu'on regroupe les données de 2017 et 2018 (cf. Tableau 10): on observe que les appels concernent environ autant d'hommes que de femmes. Les tranches d'âges les plus exposées sont les enfants de moins de 5 ans (51,5%) et les adultes entre 16 et 65 ans (32%).

La gravité des expositions était nulle dans 74,6% des cas, faible dans 18% des cas, modérée dans 6% des cas, forte dans 0,7% des cas et également de 0,7% pour le cas unique de gravité indéterminé.

Les circonstances d'expositions sont majoritairement une mauvaise appréciation du risque (87%). Les confusions avec d'autres plantes s'élèvent à 8% du total, et les tentatives de suicide à 5% des cas.

Sur la période concernée, les expositions au laurier rose ont donné lieu à 16 hospitalisations dont 6 suite à des tentatives de suicide. Les personnes concernées par une prise en charge hospitalière sont souvent des enfants en bas âge par mesure de précaution, les personnes suicidaires et les personnes symptomatiques.

L'antidote anti-digitalique DigiFab® n'a été utilisé qu'une seule fois en 2017 pour une mono-exposition au laurier rose.

Tableau 10 : Laurier rose - Statistique des appels passés au Centre Antipoison de Toulouse en 2017 et 2018

2017-2018	<5 ans	6-15 ans	16- 65 ans	>65ans	Total
Nombre d'appels	69	19	46	7	141 dont 134 mono-expositions
Nombre d'appels pour poly-expositions	0	3	3	1	7
Sexe ratio	51% H 49% F	75% H 25% F	49% H 51% F	50% H 50% F	53% Homme 47% Femme
% intoxications par tranche d'âge	51,5%	12%	32%	4,5%	
Gravité	Nulle = 55 Faible = 8 Modérée = 3 Forte = 0 Indéterminée = 0	Nulle = 17 Faible = 2 Modérée = 0 Forte = 0 Indéterminée = 0	Nulle = 26 Faible = 12 Modérée = 4 Forte = 1 Indéterminée = 0	Nulle = 2 Faible = 2 Modérée = 1 Forte = 0 Indéterminée = 1	Nulle = 74,6% Faible = 18 % Modérée = 6 % Forte = 0,7% Indéterminée = 0,7%
Circonstances					Confusion avec une autre plante : 10 soit ≈ 8%
					Mauvaise appréciation du risque : 117 soit ≈ 87%
					Tentative de suicide (TS) : 7 soit ≈ 5%
Hospitalisation	4	2	9	1	16 dont 6 TS

II- Illustration : Cas d'une intoxication au laurier rose, données du Centre Antipoison de Toulouse, 2017

1. Histoire de la maladie

Un homme de 44 ans, marié et ayant trois enfants a fait une tentative de suicide par ingestion d'environ un litre d'une décoction de feuilles de laurier rose et de dix feuilles. Un matin, aux environs de 7h30, il a pris soin de s'isoler dans un champ et d'avaler 2 comprimés d'antiémétique (Vogalène® métopimazine) pour éviter les vomissements provoqués par l'ingestion de laurier rose. Il n'a consommé ni alcool, ni toxiques.

Trente minutes après le passage à l'acte, le patient est pris de vomissements qui vont se répéter toute la matinée, sans aucun autres symptômes de type diarrhées, perte de connaissance, palpitations ou perte de connaissance.

Vers 14h30, c'est le patient lui-même qui appelle le centre antipoison. Il est alors adressé aux urgences par le toxicologue régulateur, et s'y rend par ses propres moyens.

2. A l'hôpital

Les antécédents du patient ont été recueillis. En dehors d'une allergie à la pénicilline et une dysurie chronique idiopathique, le patient était sujet aux crises d'angoisses et était suivi par un psychiatre pour un trouble dépressif récurrent et des tentatives de suicides avortées (sans passage à l'acte) par le passé. Dans son entourage, sa mère et sa sœur étaient aussi atteintes de dépression chronique. Son traitement habituel était de l'alfuzosine et de la sertraline à 50mg par jour et dont l'observance était aléatoire.

L'examen à l'arrivée révèle un BAV de degré 1 à l'ECG avec une fibrillation auriculaire, un allongement modéré du QTc à 453 puis 498 millisecondes (le QTc est considéré long chez l'homme au-delà de 450 millisecondes) et des signes d'imprégnation digitalique (présence de cupules digitaliques).

Le patient est hypertendu : tension artérielle à 146/60 mmHg, la fréquence cardiaque est élevée (103 bpm). Un suivi tensionnel a été mis en place toutes les 15 minutes.

La fréquence respiratoire est dans la limite normale basse (12/min), la saturation en oxygène est à 94% avec un score de Glasgow à 15. Le patient n'a pas de douleurs ni de fièvre. Les examens neurologiques et pulmonaires se sont révélés normaux.

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est légèrement abaissé (79 mL/min/1.73m²).

La kaliémie à l'entrée du patient est à 4,3 mmol/L (N : 3,5-4,5 mmol/L).

La digoxinémie, mesurée à 15h50 *par la technique DGNA Siemens sur automate Xpand Dimension®*, s'élève à 0,85µg/L (N : 0,5-1,20 µg/L).

Le patient a été scopé et placé sous perfusion de NaCl 0.9%. A 16 heures, une ampoule de Pimpéran® 10mg a été injectée pour contrôler les nausées du patient.

L'administration d'antidote antidigitalique a été décidée. Avant l'injection, la tension est à 108/61 mmHg.

Selon la formule de neutralisation équimolaire:

$$2 \times ([\text{Digoxinémie} \times \text{Vd} \times \text{P}] \times 10^{-3}) = \text{Nombre de flacons à administrer}$$
$$2 \times ([0,85 \times 5.6 \times 94] \times 10^{-3}) = 0,89 \text{ soit } \underline{1 \text{ flacon}}$$

Après concertation avec un toxicologue du centre antipoison, du fait de la fixation moins importante de l'oléandrine aux anticorps antidigitaliques par rapport à la digoxine, deux ampoules de DigiFab® ont été injectées à 18h36, en IV sur 30 minutes.

Quinze minutes plus tard, le patient est toujours en BAV 1, avec une tachycardie ventriculaire persistante et une fréquence cardiaque à 100 bpm. Le rythme cardiaque est régulier sinusal, il n'y a pas de troubles de la repolarisation.

Le lendemain matin (à 5h05), soit 22h30 après l'ingestion, le patient est retrouvé en sueur, nauséux, bradycarde à 44 bpm. La tension est à 99/45. Un ECG a été fait et une autre ampoule de Pimpéran® 10mg est injectée.

L'ECG révèle une importante irrégularité du rythme avec un bloc sino-atrial, un bloc auriculo-ventriculaire ou une pause sinusale. L'onde T est anormale de manière non spécifique.

L'épisode de bradycardie cesse spontanément 1h30 plus tard (6h30), tandis que les nausées persistent 2 heures de plus (8h20). La digoxinémie mesurée est de 0,66 µg/L à 6h44.

A 10h25, l'ECG se normalise complètement. La kaliémie est à 4,6 mmol/L sans autres troubles ioniques. La fonction rénale est normale, le bilan sanguin sans particularité.

Le patient sort du service à 19h pour être transféré en psychiatrie. Son traitement sera réajusté avec adjonction de Valium® (diazépam) et augmentation de la posologie de l'antidépresseur (sertraline) à 100mg.

PARTIE 2 : LE MUGUET

I- Etude rétrospective

Sur la période 2017-2018, le Centre Antipoison de Toulouse a reçu 17 appels concernant des mono-expositions au muguet (cf. Tableau 11).

On observe qu'autant d'hommes que de femmes sont concernés. Les tranches d'âges les plus touchées sont les enfants de moins de 5 ans (53%) et les seniors de plus de 65 ans (41%). On remarque ici que la catégorie des plus de 65 ans est fortement représentée. Ceci est assez inhabituel, mais s'explique en partie par l'exposition de patients déments à des bouquets de muguet au mois de mai dans les EHPADs.

La gravité des expositions était nulle dans 94% des cas, faible dans 6% des cas. Sur la période étudiée, il n'y a pas eu d'intoxication de gravité modérée à forte.

Les circonstances d'expositions sont majoritairement une mauvaise appréciation du risque (94%). Les confusions avec d'autres plantes s'élèvent à 6% du total. On peut mentionner que le seul appel pour poly-intoxication concernait une tentative de suicide, mais ce dossier a été exclu de l'étude car il ne correspondait pas aux critères de sélection.

On note que seulement deux appels ont conduit à des hospitalisations.

Il s'agissait d'un enfant de 2 ans et d'une femme de 77 ans qui n'ont pas développés de signes cliniques.

Malgré son potentiel toxique, les accidents d'exposition au muguet n'entraînent que très rarement des intoxications dangereuses. En effet, seulement 10% des hétérosides cardiotoniques sont absorbés par l'organisme, ce qui limite fortement le développement de signes cliniques.

Tableau 11 : Muguet - Statistiques des appels passés au Centre Antipoison de Toulouse en 2017 et 2018

2017-2018		< 5 ans		6-15 ans		16- 65 ans		> 65ans		Total 2017-2018
		2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018	
Nombre d'appels		3	6	0	0	1	0	4	3	17 mono-expositions
Nombre d'appel pour poly-exposition										1
Sexe ratio	H	1	4	0	0	1	0	1	1	8 soit 47% Homme
	F	2	2	0	0	0	0	3	2	9 soit 53% Femme
% intoxications par tranche d'âge (total 2017 + 2018)		9/17 = 53%		0%		1/17= 6%		7/17= 41%		
Gravité	Nulle	3	6	0	0	1	0	4	2	94%
	Faible	0	0	0	0	0	0	0	1	6%
	Modérée	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	Forte	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
Circonstances										
								Confusion avec une autre plante:	1 soit 6%	
								Mauvaise appréciation du risque:	16 soit 94%	
								Tentative de suicide (TS):	0	
Hospitalisation										2 sur 17 soit 12%

III- Illustration : Cas d'une intoxication au muguet, avec les données du Centre Antipoison de Toulouse, 2018

1. Histoire de la maladie

Cas d'un patient de 70 ans, dément, résident dans une EHPAD, ayant ingéré 4 brins de muguet soit environ 40 clochettes.

2. A l'hôpital

L'infirmier de service a appelé le centre antipoison de Toulouse qui a donné la conduite à tenir suivante pour gérer l'intoxication :

- Décontamination de la bouche et rinçage abondant, lavage des mains
- Evaluer les réactions de type irritations, gonflement des muqueuses
- Administration d'un pansement digestif
- Surveillance de l'apparition de symptômes digestifs type nausées et vomissements, de signes cardiaques (avec éventuellement ECG si hospitalisation) et suivi tensionnel.

Le patient n'a pas développé de symptômes suite à l'exposition.

PARTIE 3 : LA DIGITALE

I- Etude rétrospective

En deux ans (2017-2018), seulement trois cas d'exposition à la digitale ont été répertoriés au centre antipoison de Toulouse (cf. Tableau 12).

L'exposition concernait des personnes de entre 62 ans et 69 ans dont un couple. Pour la majorité, il s'agissait de confusion avec d'autres plantes, peut-être avec la bourrache ou la consoude (une des circonstances d'exposition reste inconnue).

Tous les cas étaient de gravité nulle, les patients n'ayant développés aucun symptôme. Le couple a été hospitalisé par mesure de prévention, sans que soit nécessaire l'utilisation d'antidote.

Tableau 12 : Digitale - Statistiques des appels passés au Centre Antipoison de Toulouse en 2017 et 2018

2017-2018		< 5 ans		6-15 ans		16- 65 ans		> 65ans		Total 2017-2018
		2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018	
Nombre d'appels		0		0			1	2		3 mono-expositions
Nombre d'appel pour poly-exposition										0
Sexe ratio	H							1		1 soit 33% Homme
	F						1	1		2 soit 66% Femme
% intoxications par tranche d'âge (total 2017 + 2018)										1/3= 33%
Gravité	Nulle						1	2		100%
	Faible	0								0%
	Moyenne									
	Forte									
Circonstances						Confusion avec une autre plante:			2 soit 66%	
						Mauvaise appréciation du risque:			0	
						Tentative de suicide (TS):			0	
						Inconnue			1 soit 33%	
Hospitalisation										2 sur 3 soit 66%

Ainsi, les expositions à la digitale sont très peu fréquentes et souvent de gravité nulle. Cependant, si les quantités ingérées sont importantes, le pronostic vital des personnes peut être engagé, d'où l'importance pour les professionnels de santé et notamment les pharmaciens d'officines de rester vigilant face aux expositions aux plantes.

CHAPITRE 4 : DISCUSSION ET CONCLUSION

Les intoxications par les plantes représentent certes une part mineure, mais non-négligeable (environ 5%) de l'ensemble des intoxications.

Concernant le laurier rose, les chiffres issus des données du CAPTV (cf. Tableau 8, 9 et 10), bien que sensiblement différents, se rapprochent, en terme d'âge et de gravité, de ceux des études épidémiologiques, menées en France entre 1999 et 2016 (cf. Tableau 13).

Tableau 13 : Etude épidémiologique des intoxications au laurier rose de 1999 à 2016 [10].

Entre 1999 et 2016	Mono-exposition au laurier rose
Nombre total de personne	4009
Tranche d'âge	< 5 ans (58%) 6-15 ans = 11% 16-65 ans = 21% >65 ans = 3% Age inconnu = 7%
Sexe ratio	Environ autant d'hommes que de femmes
Gravité	Nulle = 79% des cas Faible = 10% des cas Moyenne = 3% des cas Forte = 1% des cas Inconnue = 7% des cas
Intoxications mortelles	0,1% des cas (conduite suicidaire)

Ainsi, la tranche d'âge la plus concernée par les expositions au laurier rose est celle des enfants de moins de 5 ans. Bien que la survenue de symptômes soit rare, ces contacts sont anxiogènes pour les parents, qui souvent feront appel aux Centres antipoison afin de connaître la conduite à tenir face à ce genre d'exposition.

De même, et plus généralement, les expositions aux plantes digitaliques sont peu fréquentes, et l'expression de symptômes suite à ces expositions l'est encore plus.

Ceci s'explique par le fait qu'une quantité très faible de plante est ingérée dans la majorité des cas, que l'absorption des hétérosides peut être limitée (10% dans le cas du muguet) et que ces derniers possèdent des propriétés émétisantes réduisant ainsi la dose effective de glycosides dans l'organisme.

La difficulté pour le professionnel de santé est de discerner ces cas graves parmi ceux, majoritaires, qui ne le sont pas, comme par exemple dans les cas de confusions avec d'autres plantes ou les tentatives de suicide. Une prise en charge hospitalière est alors nécessaire, où l'utilisation d'anticorps antidigitaliques (DigiFab®) sera discutée au cas par cas en lien avec les toxicologues du Centre Antipoison.

Cet antidote est considéré comme la thérapie de première intention dans les intoxications sévères à la digoxine et par similarité de structure, à d'autres glycosides cardiotoniques contenus dans les plantes, comme l'oléandrine [74] [145].

Actuellement, il n'y a pas de consensus dans les protocoles concernant l'administration du DigiFab® lors d'intoxication par les plantes. Quand certains suggèrent d'administrer d'emblée une forte dose d'antidote (environ 400mg soit 10 flacons), d'autres préconisent d'adapter la quantité d'antidote à la digoxinémie des patients et à l'évolution de leurs signes cliniques, de la même façon que pour les intoxications médicamenteuses à la digoxine. Le dosage de la digoxinémie a pour avantage d'être très rapide (environ 1 heure) et d'être un bon reflet des hétérosides cardiotoniques de structure chimique proche de la digoxine (oléandrine). Ceci permet d'évaluer au plus vite la quantité d'antidote à administrer.

Au Centre Antipoison de Toulouse, et plus généralement en France, c'est cette dernière approche qui est recommandée.

L'engouement actuel pour un mode de vie plus proche de la nature, par la phytothérapie et la cueillette de plantes sauvages, n'est pas sans danger. L'ANSES a rapporté en juillet 2019 un nombre important de confusions entre des plantes comestibles et des plantes toxiques (1872 cas entre 2012 et 2018 soit environ 250 cas par an) [146].

Finalement, il est important de rappeler que les pharmaciens d'officine sont des acteurs de santé de premier recours. En plus de leur devoir de prévention, il leur appartient de savoir discerner les plantes comestibles des plantes toxiques courantes (laurier rose, muguet, digitale) avec lesquelles elles sont confondues et d'analyser rapidement la sévérité d'une exposition.

Ceci lui permettra de rassurer les patients, si, comme dans la majorité des cas, l'exposition est asymptomatique. Il convient alors, après décontamination de la bouche et des mains, d'établir une surveillance à domicile pendant au moins 2 heures. Si aucun signe digestif n'apparaît dans ce laps de temps, il est peu probable que l'exposition n'entraîne de conséquences.

A l'inverse, l'apparition de symptômes digestifs ou à plus forte raison de symptômes cardio-vasculaires sont des signes d'alertes qui justifient une prise en charge hospitalière rapide par l'intermédiaire du Centre Antipoison.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. Fuchs, C. Rauber-Lüthy, H. Kupferschmidt, J. Kupper, G.-A. Kullak-Ublick, et A. Ceschi, « Acute plant poisoning: Analysis of clinical features and circumstances of exposure », *Clin. Toxicol.*, vol. 49, n° 7, p. 671-680, août 2011.
- [2] J. H. Diaz, « Poisoning by Herbs and Plants: Rapid Toxidromic Classification and Diagnosis », *Wilderness Environ. Med.*, vol. 27, n° 1, p. 136-152, mars 2016.
- [3] A. Joly, « Intoxication digitale non médicamenteuse: un risque non négligeable. A propos de deux cas », 2010.
- [4] F. Flesch et I. Blanc-Brisset, « Intoxications de l'enfant : aspects épidémiologiques. Données 2012 des centres antipoison et de toxicovigilance français », *Toxicol. Anal. Clin.*, vol. 26, n° 1, p. 6-10, avr. 2014.
- [5] M. Mostin et A.-M. Descamps, « Centre Antipoison Belge - Rapport d'activité 2015 », 2015.
- [6] M. Mostin et A.-M. Descamps, « Centre Antipoison Belge - Rapport d'activité 2016 », 2016.
- [7] S. Thomas et D.-D. Raquel, « National Poisons Information Service - Annual Report 2015-2016 », Public Health England, United Kingdom.
- [8] D. D. Gummin, J. B. Mowry, D. A. Spyker, D. E. Brooks, M. O. Fraser, et W. Banner, « 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 34th Annual Report », *Clin. Toxicol.*, vol. 55, n° 10, p. 1072-1254, nov. 2017.
- [9] A. Villa, A. Cochet, et G. Guyodo, « Les intoxications signalées aux centres antipoison français en 2006 », *Rev. Prat.*, vol. 58, n° 2, p. 7, 2008.
- [10] L. Capaldo, A. Courtois, F. Giraud, I. Blanc-Brisset, et M. Labadie, « Intoxication par le laurier rose en France : étude rétrospective d'après les données des centres antipoison entre 1999 et 2016 », *Toxicol. Anal. Clin.*, vol. 30, n° 3, p. 168, sept. 2018.
- [11] Académie nationale de Pharmacie, « Bufadiénolide pharmacognosie ». [En ligne]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Bufadi%C3%A9nolide>. [Consulté le: 15-janv-2019].
- [12] M. C. Maior et C. Dobrotă, « Natural compounds with important medical potential found in *Helleborus* sp. », *Cent. Eur. J. Biol.*, vol. 8, n° 3, p. 272-285, mars 2013.
- [13] *Bufadiénolides structure*. .
- [14] « Cardénolides structure ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.google.com/search?biw=1242&bih=597&tbm=isch&sa=1&ei=Sr_aXlaUOvnKgweswZfYCg&q=card%C3%A9nolides+structure&oq=card%C3%A9nolides+structure&gs_l=img.3...137861.145002..145169...5.0..0.71.1322.23.....1....1..gws-wiz-img.....35i39j0j0i5i30j0i10i24j0i24.n4BWtwzrl4Y#imgsrc=KqnZ1EWaunANIM: [Consulté le: 14-mai-2019].

- [15] J. Bruneton, *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes Médicinales*, 5e éd. Lavoisier, 2016.
- [16] « *Nerium oleander* L.(PIM 366) ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.inchem.org/documents/pims/plant/pim366.htm>. [Consulté le: 15-janv-2019].
- [17] G. Egli, C. Rauber, et C. Reichert, « Anticorps Fab anti-digitaliques », 2016. [En ligne]. Disponible sur: https://toxinfo.ch/customer/files/32/Monographie-Digitalis-Antidot_2016_f.pdf.
- [18] A. Bensakhria, « Toxicité des digitaliques », *Analytical Toxicology*, 2015. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.analyticaltoxicology.com/toxicite-des-digitaliques/?pdf=191>. [Consulté le: 17-janv-2019].
- [19] A. T. Demiryürek et S. Demiryürek, « Cardiotoxicity of digitalis glycosides: roles of autonomic pathways, autacoids and ion channels », *Auton. Autacoid Pharmacol.*, vol. 25, n° 2, p. 35-52, avr. 2005.
- [20] *Digitaliques*. .
- [21] *Système de conduction du coeur*. .
- [22] V. Bandara, S. A. Weinstein, J. White, et M. Eddleston, « A review of the natural history, toxinology, diagnosis and clinical management of *Nerium oleander* (common oleander) and *Thevetia peruviana* (yellow oleander) poisoning », *Toxicon Off. J. Int. Soc. Toxinology*, vol. 56, n° 3, p. 273-281, sept. 2010.
- [23] S. Kohls, B. M. Scholz-Böttcher, J. Teske, et J. Rullkötter, « Isolation and quantification of six cardiac glycosides from the seeds of *Thevetia peruviana* provide a basis for toxicological survey », *INDIAN J CHEM*, p. 9, 2015.
- [24] W. Wojtyna et F. Enseleit, « A Rare Cause of Complete Heart Block After Transdermal Botanical Treatment for Psoriasis », *Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 27, n° 12, p. 1686-1688, déc. 2004.
- [25] S. Senthilkumaran, R. Meenakshisundaram, A. D. Michaels, et P. Thirumalaikolundusubramanian, « Electrocardiographic changes during inhalational oleander toxicity », *J. Electrocardiol.*, vol. 44, n° 4, p. 470-472, juill. 2011.
- [26] ChemIDview, *Digitoxine*. .
- [27] ChemIDview, *Ouabaïne*. .
- [28] K. Sifoune, « Le suivi thérapeutique pharmacologique de la digoxine : intérêt des concentrations sériques thérapeutiques basses », Thesis, 2014.
- [29] Haiat R., *Digitaliques : L'Ere De La Digoxine* -. Frison- Roche, 1995.
- [30] J. E. Doherty, « Digitalis glycosides. Pharmacokinetics and their clinical implications », *Ann. Intern. Med.*, vol. 79, n° 2, p. 229-238, août 1973.
- [31] V. Schulz, R. Hänsel, et V. E. Tyler, *Rational Phytotherapy: A Physician's Guide to Herbal Medicine*. Psychology Press, 2001.
- [32] D. M. Roberts, E. Southcott, J. M. Potter, M. S. Roberts, M. Eddleston, et N. A. Buckley, « Pharmacokinetics of digoxin cross-reacting substances in patients with acute yellow oleander (*Thevetia peruviana*) poisoning, including the effect of activated charcoal. », *Ther. Drug Monit.*, vol. 28, n° 6, p. 784-792, déc. 2006.
- [33] S. Bhattacharya, P. Sen, et A. Ray, *Pharmacology (2e ed)*. Elsevier India, 2003.

- [34] D. Ni, T. L. Madden, M. Johansen, E. Felix, D. H. Ho, et R. A. Newman, « Murine pharmacokinetics and metabolism of oleandrin, a cytotoxic component of *Nerium oleander* », *J. Exp. Ther. Oncol.*, vol. 2, n° 5, p. 278-285, oct. 2002.
- [35] B. S. H. Chan et N. A. Buckley, « Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity », *Clin. Toxicol. Phila. Pa*, vol. 52, n° 8, p. 824-836, oct. 2014.
- [36] S. Ozmaie, G. Akbari, A. Asghari, M. Sakha, et P. Mortazavi, « Experimental oleander (*Nerium oleander*) poisoning in sheep: Serum biochemical changes and pathological study », *Ann. Biol. Res.*, p. 194-198, 2013.
- [37] P. D. Bryson, *Comprehensive Reviews in Toxicology: For Emergency Clinicians*. CRC Press, 1996.
- [38] *Laurier rose*. .
- [39] « *Nerium oleander* ». [En ligne]. Disponible sur: <https://scathcraft.wordpress.com/2016/07/31/laurier-rose/>. [Consulté le: 14-mai-2019].
- [40] I. A. Wasfi, O. Zorob, N. A. Al katheeri, et A. M. Al Awadhi, « A fatal case of oleandrin poisoning », *Forensic Sci. Int.*, vol. 179, n° 2-3, p. e31-36, août 2008.
- [41] M. Moulisma, É. Lacassie, I. Boudre, J.-M. Gaulier, B. Delafosse, et G. Lardet, « A propos d'un cas d'intoxication volontaire au Laurier rose (*Nerium oleander* L., Apocynaceae) », *Ann. Toxicol. Anal.*, vol. 12, n° 2, p. 122-130, 2000.
- [42] I. Bavunoglu, M. Balta, et Z. Turkmen, « Oleander Poisoning as an Example of Self-Medication Attempt », *Balk. Med. J.*, vol. 33, n° 5, p. 559-562, oct. 2016.
- [43] L. C. A. Menger, « Effets anticancéreux des glucosides cardiotoniques par induction d'une mort cellulaire immunogène », Université Paris XI - Faculté de médecine Paris Sud, 2012.
- [44] S. D. Langford et P. J. Boor, « Oleander toxicity: an examination of human and animal toxic exposures », *Toxicology*, vol. 109, n° 1, p. 1-13, mai 1996.
- [45] S. Rubini et al., « A Probable Fatal Case of Oleander (*Nerium oleander*) Poisoning on a Cattle Farm: A New Method of Detection and Quantification of the Oleandrin Toxin in Rumen », *Toxins*, vol. 11, n° 8, juill. 2019.
- [46] J. Bruneton, *Plantes toxiques - Végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux*, 3e éd. Tec & Doc Lavoisier, 2005.
- [47] *Thevetia peruviana* - planche-. .
- [48] *Thevetia peruviana* fleur. .
- [49] D. Frohne, H.-J. Pfänder, et R. Anton, *Plantes à risques - Ouvrage destiné aux pharmaciens, médecins, toxicologues et biologistes*. Lavoisier, 2009.
- [50] R. C. H. Shepherd et R. C. H. Shepherd, *Pretty but poisonous : plants poisonous to people : an illustrated guide for Australia*. Melbourne : R. G. and F. J. Richardson, 2004.
- [51] V. Hammiche, R. Merad, et M. Azzouz, *Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen*. Paris: Springer Paris, 2013.
- [52] admin TH, « Laurier jaune, beau mais dangereux », *Tahiti Heritage*, 31-juill-2016. .
- [53] S. Tewtrakul et al., « HIV-1 integrase inhibitory substances from *Coleus parvifolius* », *Phytother. Res. PTR*, vol. 17, n° 3, p. 232-239, mars 2003.

- [54] P. Durasnel *et al.*, « Intoxications graves lors de traitements traditionnels par les plantes à Mayotte », *Bull. Société Pathol. Exot.*, vol. 107, n° 5, p. 306-311, déc. 2014.
- [55] P.-A. Dubé, R. Blais, et N. Dubé, « Intoxication fatale aux graines de laurier jaune », *Bull. D'information Toxicol.*, vol. 28, n° 2, p. 29, 2012.
- [56] Y. Gaillard, M. Cheze, et G. Pépin, « Intoxications humaines par les végétaux supérieurs : revue de la littérature », *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. 59, n° 6, p. 764-5, nov. 2001.
- [57] P. Aubry, « Intoxications par les plantes toxiques dans les zones tropicales et intertropicales », *Médecine tropicale*, 2012. [En ligne]. Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/intoxplante.pdf>. [Consulté le: 16-janv-2019].
- [58] N. Rahman, H. Rahman, M. Haris, et R. Mahmood, « Wound healing potentials of *Thevetia peruviana*: Antioxidants and inflammatory markers criteria », *J. Tradit. Complement. Med.*, vol. 7, n° 4, p. 519-525, févr. 2017.
- [59] B. Bourgeois, P. Incagnoli, J. Hanna, et V. Tirard, « Traitement par anticorps antidigitalique d'une intoxication volontaire par laurier rose », *Ann. Fr. Anesth. Réanimation*, vol. 24, n° 6, p. 640-642, 2005.
- [60] E. Azzalini, M. Bernini, S. Vezzoli, A. Antonietti, et A. Verzeletti, « A fatal case of self-poisoning through the ingestion of oleander leaves », *J. Forensic Leg. Med.*, vol. 65, p. 133-136, juill. 2019.
- [61] T. Arao, C. Fuke, H. Takaesu, M. Nakamoto, Y. Morinaga, et T. Miyazaki, « Simultaneous Determination of Cardenolides by Sonic Spray Ionization Liquid Chromatography-Ion Trap Mass Spectrometry—A Fatal case of Oleander Poisoning* », *J. Anal. Toxicol.*, vol. 26, n° 4, p. 222-227, mai 2002.
- [62] A. Dasgupta, S. A. Risin, M. Reyes, et J. K. Actor, « Rapid detection of oleander poisoning by Digoxin III, a new Digoxin assay: Impact on serum Digoxin measurement », *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 129, n° 4, p. 548-553, avr. 2008.
- [63] S. L. Fink, T. E. Robey, A. F. Tarabar, et M. E. Hodsdon, « Rapid detection of convallatoxin using five digoxin immunoassays », *Clin. Toxicol.*, vol. 52, n° 7, p. 659-663, août 2014.
- [64] N. Guerin, *Digitalis purpurea*. .
- [65] « Digitale pourpre », *FloreTox*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.floretox.fr/Digitale%20pourpre.htm>. [Consulté le: 16-janv-2019].
- [66] « Digitalis purpurea L. » [En ligne]. Disponible sur: <http://uiabotanique.free.fr/activite/plantesimple/digital.htm>. [Consulté le: 16-janv-2019].
- [67] « Foxglove », *Gale Encyclopedia of Alternative Medicine*. 2005.
- [68] D. Saharoui, *Les hétérosides cardiotoniques*. 2014.
- [69] J. Bruneton, *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e ed.)*, 4e éd. Lavoisier, 2009.
- [70] *Digitalis lanata*. .
- [71] *Digitalis grandiflora*. .
- [72] *Digitale à grande fleur - Digitalis grandiflora*. .

- [73] « *Digitalis purpurea* L. », *Toxiplante*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.toxiplante.fr/monographies/digitale.html>. [Consulté le: 16-janv-2019].
- [74] C. Sayag, « Protocole Médecine d'Urgence - Intoxication aux digitaliques - Hopitaux de Toulouse ». févr-2017.
- [75] F. E. Köhler, *Köhler's Medizinal-Pflanzen*. 1897.
- [76] *Convallaria majalis*. .
- [77] P. Kintz, *Traité de toxicologie médico-judiciaire*, 2e éd. Elsevier Masson, 2012.
- [78] F. J. Lestiboudois, *Botanographie belge: ou, Méthode pour connoître facilement toutes les plantes qui croissent naturellement, ou que l'on cultive communément dans les provinces septentrionales de la France*, vol. 2. Lille: Impr. de J.B. Henry, 1781.
- [79] « Le muguet ». [En ligne]. Disponible sur: <http://monsu.desiderio.free.fr/jardin/muguet.html>. [Consulté le: 22-janv-2019].
- [80] « Muguet (*Convallaria majalis*) », *Centre Antipoisons Belge*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.centreantipoisons.be/nature/plantes/les-plantes-toxiques/muguet-convallaria-majalis>. [Consulté le: 22-janv-2019].
- [81] « *Convallaria majalis* L. » [En ligne]. Disponible sur: <https://www.toxiplante.fr/monographies/muguet.html>. [Consulté le: 22-janv-2019].
- [82] K. Hofer et C. Rauber Lüthy, « Confusions fatales au printemps: l'ail des ours et...les colchiques! - Pflanzen - Notfallnummer 145: Hilfe bei Vergiftungen. Kostenlose Auskunft. », 2016. [En ligne]. Disponible sur: <https://toxinfo.ch/confusions-fatales-au-printemps-lail-des-ours-et>. [Consulté le: 23-janv-2019].
- [83] « Attention lors de la cueillette de l'ail des ours », *Centre Antipoisons Belge*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.centreantipoisons.be/nature/plantes/attention-lors-de-la-cueillette-de-lail-des-ours>. [Consulté le: 23-janv-2019].
- [84] I. E. Orhan, A. Gokbulut, et F. S. Senol, « Adonis sp., *Convallaria* sp., *Strophanthus* sp., *Thevetia* sp., and *Leonurus* sp. - Cardiotoxic Plants with Known Traditional Use and a Few Preclinical and Clinical Studies », *Curr. Pharm. Des.*, vol. 23, n° 7, p. 1051-1059, 2017.
- [85] A. Romm, M. L. Hardy, et S. Mills, *Botanical Medicine for Women's Health*. St. Louis, Mo: Elsevier, 2010.
- [86] L. S. Nelson, R. D. Shih, et M. J. Balick, *Handbook of Poisonous and Injurious Plants*, 2e éd. Springer Science & Business Media, 2007.
- [87] « *Convallaria majalis* - Muguet ». [En ligne]. Disponible sur: http://nature.jardin.free.fr/vivace/dn_muguet.html. [Consulté le: 23-janv-2019].
- [88] R. Schrutka-Rechtenstamm et B. Kopp, « Origin of Cardenolides in Rhizomes and Roots of *Convallaria majalis* L. . Biogenesis in situ or Transport from Leaves ? », 2013.
- [89] J. Alexandre, A. Foucault, G. Coutance, P. Scanu, et P. Milliez, « Digitalis Intoxication Induced by an Acute Accidental Poisoning by Lily of the Valley », *Circulation*, vol. 125, n° 8, p. 1053-1055, févr. 2012.

- [90] Centre Antipoison de Lille, « Le muguet - CAP Lille », 2004. [En ligne]. Disponible sur: <http://cap.chru-lille.fr/CAPBD/BAIES/detail/ca5-99avril1.htm>. [Consulté le: 23-janv-2019].
- [91] « Convallatoxin ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lookchem.com/CONVALLATOXIN/>. [Consulté le: 23-janv-2019].
- [92] *Strophanthus gratus*. .
- [93] H. J. Beentje, « Strophanthus gratus », 2006. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.prota4u.org/database/protav8.asp?fr=1&g=pe&p=Strophanthus+gratus+\(Wall.+&+Hook.\)+Baill.](https://www.prota4u.org/database/protav8.asp?fr=1&g=pe&p=Strophanthus+gratus+(Wall.+&+Hook.)+Baill.) [Consulté le: 24-janv-2019].
- [94] J. Bruneton, *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants (2e ed.)*, 2e éd. Lavoisier, 2008.
- [95] F. Chast, *Histoire contemporaine des médicaments*. La Découverte, 2013.
- [96] H. Fuerstenwerth, « On the differences between ouabain and digitalis glycosides », *Am. J. Ther.*, vol. 21, n° 1, p. 35-42, févr. 2014.
- [97] H. Fürstenwerth, « Ouabain - the insulin of the heart: Perspective », *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 64, n° 12, p. 1591-1594, nov. 2010.
- [98] C. Ninsontia et P. Chanvorachote, « Ouabain Mediates Integrin Switch in Human Lung Cancer Cells », *Anticancer Res.*, vol. 34, n° 10, p. 5495-5502, janv. 2014.
- [99] *Ouabaine structure*. .
- [100] « Ouabain », *Pubchem*. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/439501>. [Consulté le: 05-févr-2019].
- [101] *Scilla maritima*. .
- [102] *Scilla maritima*. .
- [103] R. Berges *et al.*, « Proscillaridin A exerts anti-tumor effects through GSK3 β activation and alteration of microtubule dynamics in glioblastoma », *Cell Death Dis.*, vol. 9, n° 10, p. 984, sept. 2018.
- [104] Y. He, M. Khan, J. Yang, M. Yao, S. Yu, et H. Gao, « Proscillaridin A induces apoptosis, inhibits STAT3 activation and augments doxorubicin toxicity in prostate cancer cells », *Int. J. Med. Sci.*, vol. 15, n° 8, p. 832-839, 2018.
- [105] A. Bouzabata, *Pharmacognosie : 150 QCM corrigés, commentés et rappels de cours*. Libres d'écrire, 2018.
- [106] J.-F. Dumas, *Les hellébore : la rose de Noël, l'hellébore noir*. .
- [107] *Helleborus niger*. .
- [108] L.-J. Deng *et al.*, « Hellebrigenin induces cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells through inhibition of Akt », *Chem. Biol. Interact.*, vol. 219, p. 184-194, août 2014.
- [109] L. Han *et al.*, « Cytocidal effects of arenobufagin and hellebrigenin, two active bufadienolide compounds, against human glioblastoma cell line U-87 », *Int. J. Oncol.*, vol. 53, n° 6, p. 2488-2502, déc. 2018.
- [110] « Helleborus spp. (H. niger L., H. foetidus L.) ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.toxiplante.fr/monographies/hellebore.html>. [Consulté le: 15-févr-2019].

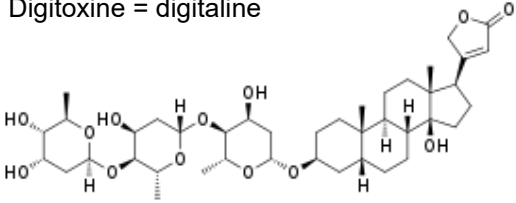
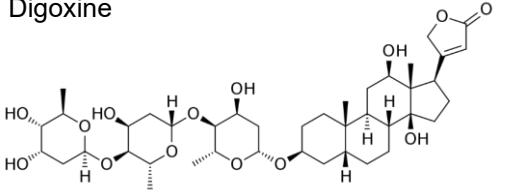
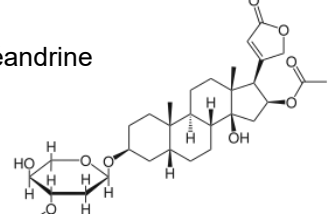
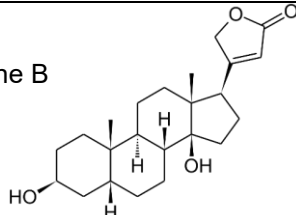
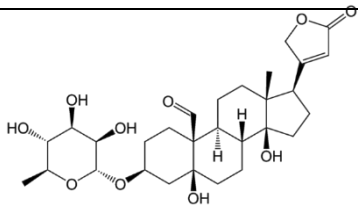
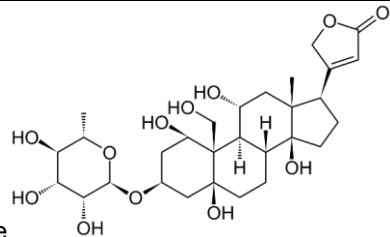
- [111] C. P. Melero, M. Medarde, et A. San Feliciano, « A Short Review on Cardiotonic Steroids and Their Aminoguanidine Analogues », *Molecules*, vol. 5, n° 1, p. 51-81, janv. 2000.
- [112] D. G. Barceloux, *Medical Toxicology of Natural Substances: Foods, Fungi, Medicinal Herbs, Plants, and Venomous Animals*. John Wiley & Sons, 2012.
- [113] J. R. Brubacher, D. Lachmanen, P. R. Ravikumar, et R. S. Hoffman, « Efficacy of digoxin specific Fab fragments (Digibind) in the treatment of toad venom poisoning », *Toxicon Off. J. Int. Soc. Toxinology*, vol. 37, n° 6, p. 931-942, juin 1999.
- [114] K. Sifoune, « Le suivi thérapeutique pharmacologique de la digoxine : intérêt des concentrations sériques thérapeutiques basses », Thesis, 2014.
- [115] A. Sabouraud, M. Urtizberea, N. Cano, R. Garnier, et J. M. Scherrmann, « Specific anti-digoxin Fab fragments: an available antidote for proscillaridin and scilliroside poisoning? », *Hum. Exp. Toxicol.*, vol. 9, n° 3, p. 191-193, mai 1990.
- [116] Y. Tuncok, O. Kozan, C. Cavdar, H. Guven, et J. Fowler, « Urginea Maritima (Squill) Toxicity », *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, vol. 33, n° 1, p. 83-86, janv. 1995.
- [117] « Formation à « l'ECG de A à Z » par Pierre Taboulet ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.e-cardiogram.com/ecg-lexique_alpha.php?terme_lex=c&id_lex=117. [Consulté le: 27-févr-2019].
- [118] E. K. Chung, « Digitalis intoxication. », *Postgrad. Med. J.*, vol. 48, n° 557, p. 163-179, mars 1972.
- [119] B. Mégarbane, L. Donetti, T. Blanc, G. Chéron, et F. Jacobs, « Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation », *Réanimation*, vol. 15, n° 5, p. 332-342, oct. 2006.
- [120] Centre Antipoisons Belge, « Prise en charge des intoxications aiguës : principes généraux. » [En ligne]. Disponible sur: <https://www.centreantipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/prise-en-charge-des-intoxications>. [Consulté le: 16-janv-2019].
- [121] « Notions de toxicologie ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ifsidijon.info/v2/wp-content/uploads/2015/01/2015-Notions-de-toxicologie.pdf>. [Consulté le: 16-janv-2019].
- [122] P. Hantson et A. Jaeger, « Décontamination et élimination des toxiques médicamenteux », *Réanimation*, vol. 15, n° 5, p. 374-382, oct. 2006.
- [123] B. Mégarbane *et al.*, « Intoxication aiguë par la digoxine », *Réanimation Médicale Toxicol.*, vol. 8, n° 3, p. 152-7, juill. 2002.
- [124] A. K. Tiwary, R. H. Poppenga, et B. Puschner, « In vitro study of the effectiveness of three commercial adsorbents for binding oleander toxins », *Clin. Toxicol. Phila. Pa*, vol. 47, n° 3, p. 213-218, mars 2009.
- [125] « Résumé des caractéristiques du produit - TOXICARB suspension buvable », *Base de données publique des médicaments*. [En ligne]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60260166&typedoc=R>. [Consulté le: 17-janv-2019].

- [126] B. Megarbane, M. Benyamina, et F. Baud, « Immunothérapie spécifique antidigitalique », *Réanimation*, vol. 11, n° 7, p. 540-547, nov. 2002.
- [127] D. Paitraud, « Arrêt de commercialisation de DIGIDOT, rupture de stock de DIGIBIND : mise à disposition de DIGIFAB », *VIDAL*, 26-avr-2011. [En ligne]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/5511/arret_de_commercialisation_de_digidot_rupture_de_stock_de_digibind_mise_a_disposition_de_digifab/. [Consulté le: 17-janv-2019].
- [128] *Clivage des anticorps en fragments Fc et Fab par la papaïne*. .
- [129] *Mécanisme d'action de l'antidote digifab -Illustration*. 2019.
- [130] F. Testud, « L'immunothérapie antio-digitalique Vigitox n°42 », *Arch. Mal. Prof. Environ.*, vol. 70, n° 2, p. 205-207, 2010.
- [131] F. Parant, R. Ducluzeau, G. Lardet, M.-C. Gagnieu, et M. Moulisma, « Suivi des digoxinémies chez les patients traités par fragments Fab antidigitaliques : un défi pour le biologiste », *Ann. Biol. Clin. (Paris)*, vol. 61, n° 6, p. 645-653, nov. 2003.
- [132] OMÉDIT et ARS Val de Loire, « Guide des antidotes d'urgence », 2017. [En ligne]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/7270.pdf. [Consulté le: 17-janv-2019].
- [133] SERB Laboratoires, « RCP DigiFab - Protherics UK Limited ». 01-juill-2011.
- [134] C. Bataille, L. Capaldo, A. Courtois, B. Seguy, C. Lotiron, et M. Labadie, « Toxic thrombocytopenia during Nerium oleander poisoning », *Clin. Toxicol. Phila. Pa*, p. 1, mai 2018.
- [135] F. Baud, P. Hantson, et H. Thabet, *Intoxications aiguës*. Paris; New York: Springer, 2013.
- [136] L. Dr Cordier, « Principes de prise en charge d'un intoxiqué », 2012. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem4/module11/sem2/intoxs%20Dr%20Cordier.pdf>. [Consulté le: 16-janv-2019].
- [137] O. Breton, A. Harrois, J. Duranteau, et B. Vigué, « Comment traiter une hyperkaliémie ? », *MAPAR*, p. 11, 2013.
- [138] M. Raphaël, V. Raphaël, et G. Safrano, « Médecine thérapeutique - Y a-t-il une place pour le sulfate de magnésium en médecine d'urgence ? », 2005, Service d'accueil des urgences, CHI Le Raincy-Montfermeil, 10, rue du Général-Leclerc 93370 Montfermeil, SAU-Smur, CHI Robert-Ballanger, 93602 Aulnay.
- [139] É. Pautas, C. Lopez, A. Gouronnec, S. Gravelaine, I. Peyron, et F. Lapostolle, « Mise au point sur la prise en charge des intoxications digitaliques chez le sujet âgé À propos d'un cas traité par anticorps antidigitaliques », *Gériatrie Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.*, vol. 10, n° 4, p. 355-363, déc. 2012.
- [140] D. M. Roberts, G. Gallapathy, A. Dunuwille, et B. S. Chan, « Pharmacological treatment of cardiac glycoside poisoning », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 81, n° 3, p. 488-495, mars 2016.
- [141] Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) et P. Plaisance, *Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2007. Médecine d'urgence, p. 633-638. Bradycardie et entraînement électrosystolique externe*. Elsevier Masson, 2007.

- [142] O. El Azzouzi, « La stimulation cardiaque endocavitaire temporaire (A propos de 70 cas) », Université Sidi Mohammed Ben Abdellah - Faculté de médecine et de pharmacie, Fes, 2012.
- [143] J. Osterloh, S. Herold, et S. Pond, « Oleander interference in the digoxin radioimmunoassay in a fatal ingestion », *JAMA*, vol. 247, n° 11, p. 1596-1597, mars 1982.
- [144] E. R. Tor, M. S. Filigenzi, et B. Puschner, « Determination of oleandrin in tissues and biological fluids by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry », *J. Agric. Food Chem.*, vol. 53, n° 11, p. 4322-4325, juin 2005.
- [145] M. Eddleston et H. Persson, « Acute Plant Poisoning and Antitoxin Antibodies », *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, vol. 41, n° 3, p. 309-315, 2003.
- [146] « Cueillette de plantes comestibles : ne pas confondre avec des plantes toxiques | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/cueillette-de-plantes-comestibles-ne-pas-confondre-avec-des-plantes-toxiques>. [Consulté le: 07-août-2019].

ANNEXES

Tableau 14 : Liste non-exhaustive des cardénolides les plus fréquents [46]

PLANTES	HETEROSIDES MAJORITAIRES	STRUCTURE
Digitales <i>Digitalis spp</i>	Digitoxine Digoxine Digitoxigénine Gitoxine Acetylgitoxine	Digitoxine = digitaline 
		Digoxine 
Laurier rose <i>Nerium oleander</i>	Oléandrine Oleandrigénine Desacetyloleandrine Gitoxigénine	Oléandrine 
Laurier jaune <i>Thevetia peruviana</i>	Thévétine B = digitoxigénine Thévétine A= cannogénine	Thévétine B 
Muguet <i>Convallaria majalis</i>	Convallatoxine Convalloside Convallatoxol	Convallatoxine 
Strophanthus <i>Strophanthus gratus</i>	Ouabaïne	Ouabaïne 

DIGITALIS PLANTS INTOXICATIONS TREATABLE WITH DIGOXIN-SPECIFIC ANTIBODIES, ILLUSTRATED WITH CASE REPORTS FROM THE POISON CONTROL CENTER IN TOULOUSE

Introduction. Exposition to digitalis plants, by accident or intentional purpose are rare but can be of serious consequences, even lethal. *Objective.* The aim of these research was to optimize pharmacist abilities to detect exposures requiring medical care. *Methods.* Current knowledge regarding digitalis plants and hospital care protocols will be described. Then, intoxications frequency and severity, based on reported cases to the Poison Control Center in Toulouse (from January 1st 2017 to December 31st 2018) regarding oleander, lily of the valley and foxglove will be studied. *Results.* Plant contacts remain infrequent and of mild severity. *Conclusions.* As a healthcare professional, the roles of pharmacists are to prevent and to detect intoxications requiring hospital care.

AUTEUR : CREYX Cécile

TITRE : INTOXICATIONS AUX PLANTES DIGITALIQUES-LIKE POUVANT ÊTRE TRAITÉES PAR ANTICORPS ANTI-DIGITALIQUES, ILLUSTRÉES DE CAS ISSUS DU CENTRE ANTIPOISON DE TOULOUSE

DIRECTEUR DE THESE : Docteur DELCOURT Nicolas

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, le 9 septembre 2019

RESUME en français

Introduction : Les expositions aux plantes digitaliques, accidentelles ou intentionnelles, sont rares mais peuvent avoir des conséquences sérieuses voire mortelles. *Objet :* Ces recherches visent à optimiser la capacité des pharmaciens d'officine à déceler une exposition nécessitant une hospitalisation. *Méthodes :* Les plantes digitaliques-like et les stratégies de prise en charge hospitalière seront décrites. Ensuite, nous analyserons la gravité et la fréquence des cas recensés au CAPTV (du 1^{er} janvier 2017 au 31 août 2018) concernant le laurier rose, le muguet et la digitale. *Résultats :* Les expositions aux plantes sont peu fréquentes et rarement grave. *Conclusions :* En tant qu'acteur de santé, les pharmaciens d'officine ont un rôle dans la prévention et dans la détection d'intoxications nécessitant une hospitalisation.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Toxicologie

MOTS-CLES :

Intoxication – Toxicité – Digitalique – DigiFab – Anticorps antidigitaliques – Centre antipoison – Toulouse – Laurier rose – Nerium oleander – Digitale – Digitalis Purpurea – Muguet – Convallaria majalis

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse III
35 chemin des Maraîchers
31400 TOULOUSE