

Bradycardie sinusale au cours d'une intoxication volontaire au laurier rose

Sinus Bradycardia during *Nerium oleander* Self-Poisoning

A. Fieni · M. Arcade

Reçu le 6 août 2016 ; accepté le 30 novembre 2016
© SFMU et Lavoisier SAS 2016

Introduction

Le laurier rose ou *Nerium oleander* est une plante décorative fréquemment présente dans nos jardins. Ses propriétés sont connues depuis des siècles et utilisées à des fins curatives, notamment dans la médecine traditionnelle asiatique, pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, de la lèpre, du paludisme et des maladies vénériennes. Pour autant, il s'agit d'une plante toxique aussi utilisée en tant qu'insecticide, antimotilité ou pour ses propriétés abortives [1–3]. La toxicité du laurier rose est liée à des hétérosides cardiotoniques, dont le principal est l'oléandrine [1–3]. En France, les intoxications sont le plus souvent accidentelles et concernent les enfants et les animaux [1,4]. Sa consommation à visée suicidaire est de plus en plus fréquente, notamment en lien avec la diffusion d'informations par Internet [5,6]. En Inde et au Sri Lanka, les intoxications volontaires au laurier rose, plante cousine du laurier rose, sont fréquentes, avec une mortalité de 10 % [7]. Nous rapportons le cas d'une patiente ayant ingéré une décoction de feuille de laurier rose dans un but suicidaire.

Observation

Une patiente de 53 ans est prise en charge aux urgences pour un malaise lipothymique et des vomissements. Elle présente comme seul antécédent un syndrome dépressif, traité par paroxétine, oxazépan et zopiclone. L'examen clinique initial est sans particularité en dehors d'une bradycardie à 40 c/min sans trouble hémodynamique. L'électrocardiogramme

d'entrée montre une bradycardie sinusale avec un bloc auriculoventriculaire de type 1 (Fig. 1). L'administration intraveineuse de 0,5 mg d'atropine à la patiente permet une accélération de sa fréquence cardiaque à 100 c/min et démasque une cupule digitalique (Fig. 2). Le bilan biologique initial est marqué par une kaliémie à 4,6 mmol/l (normales entre 3,5 et 4,5 mmol/l) et une digoxinémie à 0,24 µg/l (taux thérapeutiques entre 0,6 et 1,2 µg/l, technique KIMS). Il n'y a pas de défaillance hépatique ni rénale. La paracétamolémie est négative. La patiente rapporte une consommation de feuilles de laurier rose huit heures avant son admission aux urgences. Dans ce contexte, 80 mg d'anticorps antidigitaliques lui sont administrés d'après les conseils du centre antipoison. Elle est transférée en unité de surveillance continue. Le lendemain, la patiente présente une récurrence des nausées ainsi qu'un ralentissement psychomoteur sans signe de localisation, concomitants à une bradycardie entre 40 et 45 c/min. L'administration intraveineuse de 1 mg d'atropine permet l'augmentation de la fréquence cardiaque et la régression des symptômes. La patiente ne nécessite pas d'autres administrations d'atropine ou d'anticorps antidigitaliques. Parallèlement, du charbon activé lui est donné, mais cette thérapeutique est arrêtée du fait de vomissements réactionnels. Un dosage d'oléandrine plasmatique est secondairement réalisé, à partir des prélèvements effectués à l'entrée des urgences, soit à huit heures de la dernière prise de laurier rose et avant l'administration de thérapeutiques. Il montre une oléandrine plasmatique à 9,8 µg/l (technique LC-MS/MS). La rencontre avec le psychiatre permet de confirmer la prise de laurier rose à visée suicidaire et de préciser son geste. Elle a consommé une salade de feuilles de laurier rose la veille de son admission. Devant l'absence de manifestation, elle réitère son geste, en prenant une décoction d'une quinzaine de feuilles de laurier rose huit heures avant son arrivée aux urgences. Elle a trouvé l'idée et les préparations en cherchant « plante toxique » sur Internet et possède du laurier rose dans son jardin. Après 72 heures de surveillance, la patiente est hospitalisée en psychiatrie.

A. Fieni (✉)

Centre hospitalier universitaire d'Angers, 4, rue Larrey,
F-49100 Angers, France
e-mail : aurelie.fieni@gmail.com

M. Arcade

Centre hospitalier de Cholet, 1, rue de Marengo,
F-49300 Cholet, France

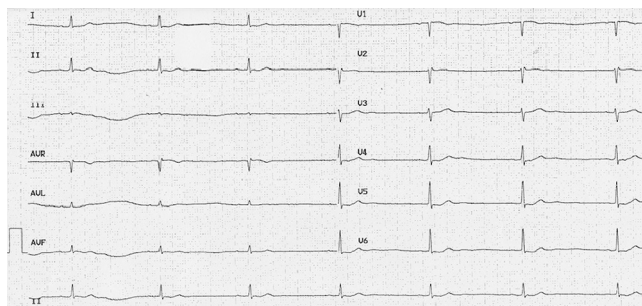


Fig. 1 Électrocardiogramme d'entrée : bradycardie sinusale à 40 c/min, bloc auriculoventriculaire de type I

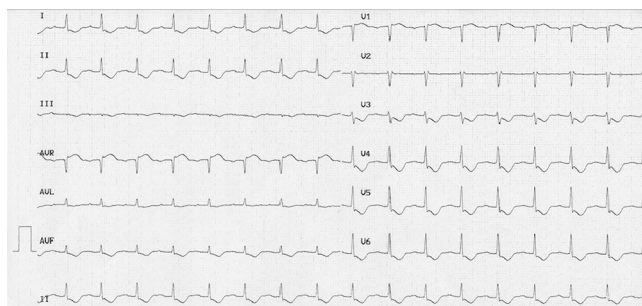


Fig. 2 Électrocardiogramme après l'administration de 0,5 mg d'atropine : tachycardie sinusale à 100 c/min, bloc auriculoventriculaire de type I, cupule digitalique

Discussion

Les molécules toxiques du laurier rose sont des hétérosides cardiotoniques. La principale molécule est l'oléandrine, mais le laurier rose contient aussi de la nériine et de la digitoxigénine [1]. Elles sont présentes dans toutes les parties de la plante. Elles ne sont pas détruites par l'ébullition. Les fumées ou la cuisson sur des branches de laurier rose provoquent aussi des intoxications [1,4]. Les hétérosides cardiotoniques du laurier rose agissent de manière similaire aux digitaliques. Ils inhibent la pompe Na^+/K^+ ATPase, induisant une augmentation intracellulaire du calcium et du sodium, et une hyperkaliémie [1].

L'intoxication au laurier rose se manifeste principalement par des manifestations cardiaques avec des anomalies à l'électrocardiogramme : bradycardie, bloc de conduction, trouble du rythme ventriculaire, cupule digitalique (signe d'imprégnation), mais aussi par des troubles digestifs : nausées, vomissements, et des troubles neurologiques : obnubilation, confusion, dyschromatopsie [8–10]. Une latence d'environ six heures entre la consommation toxique et les manifestations cliniques est habituellement observée. La gravité de l'intoxication est en lien avec les manifestations cardiaques.

Le diagnostic positif d'intoxication au laurier rose est clinique. La biologie doit comporter un ionogramme, une phosphorémie (fréquence de l'hypophosphorémie) et une créatininémie.

Les dosages immunologiques de la digoxinémie ou de la digitoxinémie (relation croisée entre la digoxinémie ou la digitoxinémie et les hétérosides cardiaques du laurier rose), s'ils sont positifs, donnent un argument supplémentaire au diagnostic d'intoxication au laurier rose sans qu'il y ait de corrélation entre le taux de digoxine ou de digitoxine et d'oléandrine plasmatique. Le dosage de l'oléandrine plasmatique est réalisé par chromatographie liquide et spectrométrie de masse sur le sang ou les urines (LC-MS/MS) [2,3,5]. Toutefois, cette mesure n'est disponible que dans de rares centres, et l'administration des thérapeutiques ne doit pas être retardée par la confirmation biologique.

L'imprévisibilité des manifestations cardiaques justifie une prise en charge médicalisée préhospitalière [11,12]. Par analogie aux intoxications médicamenteuses aux digitaliques, le gluconate de calcium ne doit pas être utilisé pour la correction d'une hyperkaliémie [13], les catécholamines sont contre-indiquées ainsi que les antiarythmiques qui potentialisent l'hyperexcitabilité [14]. L'atropine doit être utilisée en cas de bradycardie. Le traitement spécifique par anticorps antidigitaliques doit être utilisé dans les intoxications au laurier rose. L'utilisation des anticorps antidigitaliques répond aux mêmes critères que ceux des intoxications médicamenteuses aux digitaliques, à savoir les manifestations cardiaques et l'hyperkaliémie. Les anticorps antidigitaliques sont utilisés à visée curative en cas de risque vital immédiat, tel que l'asystolie, un choc cardiogénique, un trouble du rythme ventriculaire, une bradycardie à 40 c/min malgré l'atropine, une hyperkaliémie supérieure à 5,5 mmol/l. La présence d'un seul de ces critères pose l'indication formelle des anticorps antidigitaliques [8,15]. Il a été montré un bénéfice à l'utilisation prophylactique, c'est-à-dire avant l'apparition d'un risque vital immédiat, des anticorps antidigitaliques, en cas de facteur de risque de mortalité. Les facteurs de risque de mortalité en cas d'intoxication aux digitaliques sont le sexe masculin, l'âge supérieur à 55 ans, l'existence d'une cardiopathie sous-jacente, un bloc auriculoventriculaire de deuxième ou troisième degré, une fréquence cardiaque inférieure à 60 c/min malgré l'atropine, une hyperkaliémie supérieure à 4,5 mmol/l [10,16,17]. En effet, le risque cumulé de mortalité est de 75 % chez l'homme et de 50 % chez la femme en présence de ces facteurs [17]. De plus, il a été démontré que l'utilisation prophylactique des anticorps antidigitaliques a permis de réduire la mortalité à 7,6 % des intoxications aux digitaliques [18], alors qu'elle était de 25 % quand les anticorps antidigitaliques n'étaient utilisés qu'en cas de risque vital immédiat [8]. La présence d'au moins trois facteurs de risque pose l'indication de

Tableau 1 Indications des anticorps antidigitaliques [8,10,15-17].		
Anticorps antidigitaliques	Curatif	Prophylactique
Indications	<ul style="list-style-type: none"> • Si risque vital immédiat : <ul style="list-style-type: none"> – asystolie – choc cardiogénique – tachycardie ou fibrillation ventriculaire – FC < 40 c/min malgré 1 mg d'atropine – kaliémie > 5,5 mmol/l 	<ul style="list-style-type: none"> • Si au moins 3 facteurs de risque : <ul style="list-style-type: none"> – sexe masculin – âge supérieur à 55 ans – cardiopathie sous-jacente – bloc auriculoventriculaire de II^e ou III^e degré – FC < 60 c/min malgré 1 mg d'atropine – kaliémie > 4,5 mmol/l • Intoxication aux plantes
Dose recommandée (non applicable pour les intoxications aux plantes, car la quantité des hétérosides cardiotoniques plasmatiques est inconnue)	Dose équimolaire	Dose semi-équimolaire
FC : fréquence cardiaque.		

l'utilisation prophylactique des anticorps antidigitaliques [15,16]. Dans le cadre des intoxications végétales, l'impossibilité d'évaluer les doses ingérées et de connaître la cinétique de l'oléandrine plasmatique fait qu'un traitement prophylactique est habituellement recommandé, même en l'absence de facteur de risque de mortalité [7]. Les indications de traitements curatif et prophylactique par anticorps antidigitaliques sont résumées dans le Tableau 1. La dose d'anticorps antidigitaliques doit être théoriquement liée à la quantité d'oléandrine plasmatique. Toutefois, en urgence, le dosage de l'oléandrine plasmatique n'est pas disponible. De plus, il est difficile d'évaluer la quantité sanguine même en connaissant les quantités ingérées, car il existe des variabilités de concentration en oléandrine dans la plante selon la couleur des fleurs, l'âge de la plante et les saisons, associés à une variabilité individuelle de la sensibilité aux toxiques [1]. La dose d'anticorps est donc déterminée de manière empirique, en sachant que les doses nécessaires pour des intoxications végétales sont souvent plus importantes que pour les intoxications médicamenteuses [5,6]. Les anticorps antidigitaliques doivent être répétés si besoin en fonction de l'évolution clinique. L'utilisation du charbon activé est controversée. Il a une action sur l'absorption gastrique en cas d'administration dans les deux heures suivant la prise et au niveau du cycle entérohépatique pour les administrations répétées [7]. L'utilisation du charbon activé a été étudiée pour les intoxications au laurier jaune. Une équipe a pu mettre en évidence une réduction significative de la mortalité avec l'utilisation à doses répétées de charbon activé (8 % de mortalité dans le groupe placebo et 2,5 % de mortalité dans

le groupe traité par 50 g de charbon activé toutes les six heures, pendant trois jours, $p = 0,025$) [7], tandis qu'une autre n'a pas pu montrer d'impact du charbon activé sur la mortalité [19]. Au vu du potentiel bénéfique et des effets secondaires minimes, en dehors des vomissements pour lesquels un traitement symptomatique peut être administré, il nous semble licite d'utiliser le charbon activé à doses répétées dans les intoxications au laurier rose. Il n'y a pas de consensus concernant la durée de surveillance nécessaire. Les différents cas rapportent une durée de surveillance entre 48 et 72 heures [2-4,11]. La surveillance doit se poursuivre tant qu'il existe des manifestations cardiaques ou biologiques.

D'autres plantes contiennent des hétérosides cardiaques aux effets similaires aux intoxications aux digitaliques. Elles sont décrites dans le Tableau 2. Les prises en charge diagnostique et thérapeutique sont identiques à celles présentées dans ce cas.

Conclusion

L'intoxication au laurier rose est peu répandue, mais sa fréquence a tendance à augmenter. Sa présentation clinique et ses moyens thérapeutiques doivent être connus des urgentistes, car il s'agit d'une intoxication potentiellement mortelle en l'absence de thérapeutiques symptomatiques et spécifiques adaptées. Les intoxications par les cardiotoniques d'origine non médicamenteuse doivent être évoquées devant une présentation clinique d'intoxication aux digitaliques.

Tableau 2 Principales plantes responsables d'intoxications aux digitaliques [7,20].				
Plantes	Nom botanique	Hétérosides cardiotoniques	Habitat	Toxicité
Digitale	<i>Digitalis purpurea</i> L.	Digitaline	Répandue en France Pousse sur des sols siliceux, en lisière de forêt ou bord de route Plante ornementale	Toxicité pour toute la plante Toxicité forte Intoxications rares
Laurier rose	<i>Nerium oleander</i> L.	Oléandrine Nérioside Digitoxigénine	Originnaire du Proche-Orient, acclimatée en plante ornementale	Toxicité pour toute la plante Toxicité forte Intoxications peu fréquentes, mais en augmentation
Muguet	<i>Convallaria majalis</i> L.	Convallatoxine	Très fréquente dans les sous-bois et les jardins	Toxicité pour les baies, les fleurs et les feuilles Toxicité inconnue, car souvent intoxications en quantité minime du fait de vomissements précoces Intoxications fréquentes, surtout chez les enfants
Laurier jaune	<i>Thevetia peruviana</i> K.	Thévétine A et B	Très fréquente en Asie (Inde et Sri Lanka)	Toxicité pour toute la plante Toxicité forte Intoxications volontaires fréquentes en Asie

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Langford SD, Boor PJ (1996) Oleander toxicity: an examination of human and animal toxic exposures. *Toxicology* 109:1–13
- Moulsma M, Lacassie E, Boudre I (2000) À propos d'un cas d'intoxication volontaire au laurier rose. *Ann Toxicol Anal* 12:122–30
- Tracqui A, Kintz P, Branche F, Ludes B (1998) Confirmation of oleander poisoning by HPLC/MS. *Int J Legal Med* 111:32–4
- Hugues T, Arnoult M, Beau N, et al (2012) Intoxication volontaire au laurier rose ; cas clinique et revue de la littérature. *Ann Cardiol Angeiol* 61:128–31
- Pulce C (2012) Intoxication volontaire par le laurier rose : cas notifiés au centre antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) de Lyon. *J Pediatr Puer* 25:288–9
- Glaizal M, Schmitt C, Brun R, et al (2014) Expositions au laurier rose au CAP de Marseille : attention les gestes suicidaires fleurissent ! *Tox Anal Clin* 26:225
- de Silva AH, Fonseka M, Pathmeswaran A, et al (2003) Multiple-dose activated charcoal for treatment of yellow oleander poisoning: a single-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 361:1935–38
- Antman EM, Wenger TL, Butler VP, et al (1990) Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation* 81:1744–52
- Mahdyoon H, Battilana G, Rosman H, et al (1990) The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large urban hospital from 1980 to 1988. *Am Heart J* 120:1189–94
- Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C (1993) Clinical features and management of digitalis poisoning-rationale for immunotherapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 31:247–60
- Bourgeois B, Incagnoli P, Hanna J, Tirard V (2005) Traitement par anticorps antidigitalique d'une intoxication volontaire par laurier rose. *Ann Fr Anesth Reanim* 24:640–2
- Maignan M, Danel V (2013) Prise en charge préhospitalière des intoxications aiguës graves. *Ann Fr Med Urgence* 3:95–102
- Levine M, Nikkanen H, Pallin D (2011) The effects of intravenous calcium in patients with digoxin toxicity. *J Emerg Med* 40:41–6
- Lapostolle F, Delgado D, Belahcene L, et al (2010) Le traitement antidotique précoce des surdosages digitaliques : un projet et un devoir républicain. http://www.sfm.u.org/urgences2010/donnees/pdf/021_lapostolle.pdf (Dernier accès le 17 octobre 2016)
- Lapostolle F, Borron SW, Verdier C, et al (2008) Assessment of digoxin antibody use in patients with elevated serum digoxin following chronic or acute exposure. *Intensive Care Med* 34:1448–53
- Borron SW, Bismuth C, Muszynski J (1997) Advances in the management of digoxin toxicity in the older patient. *Drugs Aging* 10:18–33
- Dally S, Alperovitch A, Lagier G, et al (1981) Facteurs pronostiques de l'intoxication digitalique aiguë. *Presse Med* 10:2257–60
- Lapostolle F, Borron SW, Verdier C, et al (2008) Digoxin-specific Fab fragments as single first-line therapy in digitalis poisoning. *Crit Care Med* 36:3014–8
- Eddleston M, Rajapakse S, Rajakanthan K, et al (2005) Anti-digoxin fab fragments in cardiotoxicity induced by ingestion of yellow oleander: a randomised controlled trial. *Lancet* 355:967–72
- Boustié J, Caubet A, Paris M (2002) Atlas des intoxications d'origine végétale. *Encycl Med Chir, Éditions scientifiques et médicales, Elsevier SAS, Paris, Toxicologie-Pathologie professionnelle*, 16-065-A-10, 29 p