



HAL
open science

Intoxication au crabe de cocotier en Nouvelle-Calédonie : étude réalisée de janvier 2016 à avril 2022, au centre hospitalier territorial Gaston-Bourret

Morgan Lamorinière

► To cite this version:

Morgan Lamorinière. Intoxication au crabe de cocotier en Nouvelle-Calédonie : étude réalisée de janvier 2016 à avril 2022, au centre hospitalier territorial Gaston-Bourret. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03769774

HAL Id: dumas-03769774

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03769774v1>

Submitted on 5 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2022

INTOXICATION AU CRABE DE COCOTIER EN NOUVELLE-CALÉDONIE
ÉTUDE RÉALISÉE DE JANVIER 2016 À AVRIL 2022, AU CENTRE
HOSPITALIER TERRITORIAL GASTON-BOURRET

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
SPÉCIALITÉ : BIOLOGIE MÉDICALE

Par Mme Morgan LAMORINIÈRE

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 02/09/2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Patrice FAURE (tuteur universitaire)

Membres :

M. le Dr Yann BARGUIL (directeur de thèse)

Mme le Pr Corinne RAVELET

Mme le Dr Christine DEMEILLIERS

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2021 / 2022

Doyen de la Faculté - Pr. Michel SEVE
Vice-Doyen Pédagogie - Mr Pierre CAVAILLES
Vice-Doyen Recherche – Pr. Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	Oui
MAST	BELLET	BEATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		Oui
MCF	CAVAILLES	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JEROME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	Oui
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	équiv.
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

Mise à jour le 06/09/2021 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDREE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	équiv.
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	Oui
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, THEMAS	
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SEVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
CDD	TRUFFOT	AURELIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	-	Oui

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

À Monsieur le Professeur Patrice FAURE, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et d'avoir bien voulu juger ce travail. Merci également pour tout ce que vous m'avez appris lors de mon internat.

À Monsieur le Docteur Yann BARGUIL, je vous remercie pour votre accueil durant mon semestre au CHT Gaston-Bourret. Merci de m'avoir permis de travailler le sujet très enrichissant de cette thèse. Merci pour votre encadrement durant ce travail, vous avez su vous armer de patience lors des multiples relectures rigoureuses tout au long de la rédaction. J'ai beaucoup appris à vos côtés et j'espère que vous continuerez à partager vos connaissances et votre passion.

À Madame le Professeur Corinne RAVELET, je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury et pour l'intérêt porté à ce travail.

À Madame le Docteur Christine DEMEILLIERS, je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury et pour l'intérêt porté à ce travail.

Au laboratoire ToxLab, merci pour votre collaboration dans ce projet et merci d'avoir répondu à mes nombreuses interrogations.

Merci à tous les kanaks qui m'ont éclairé sur les crabes de cocotiers, Léon et Julienne de Maré, Dydyce d'Ouvéa, Elisa et ses fils de Lifou.

À l'équipe du laboratoire de biochimie/pharmacologie/toxicologie du CHT Gaston Bourret.

Madeline, Julienne, Marion, Sébastien, Laura, Sylvie, Manu, Cynthia, Stéphanie, Laurine.

Merci pour votre accueil chaleureux, votre bonne humeur et votre travail. Bonne continuation à tous !

À l'équipe du laboratoire de GMMHO du CHU de Grenoble merci pour votre accueil durant ces 2 semestres, j'ai appris plein de choses à vos côtés.

Merci également à toutes les personnes de l'IBP et du laboratoire du CHT Gaston-Bourret, que j'ai rencontrées tout au long de mon internat, qui m'ont formée, encadrée et qui ont rendu mon expérience d'interne très enrichissante.

Merci aux techniciens d'hémato, Ambre, Camille, Catherine, Caroline, Séverine, Sandrine et Laurent, pour leur accueil lorsque je suis arrivée en tant qu'interne de premier semestre.

Merci aux techniciens de biochimie du plateau, Laurène, Marlène, Coco, Stéphanie, William, Kevin, Caro c'est toujours un plaisir de vous croiser en validation.

Merci aux techniciennes de séro virale, pour votre bienveillance pendant ces 6 mois au R3.

Isa et Seb mes techniciens traileurs préférés, je suis sûr qu'on se recroisera dans une course un de ces jours.

A mes co-internes de Grenoble, mon internat auraient été bien fades sans vous

Amélie, notre maman de Grenoble, on aurait oublié beaucoup de réunions sans toi et merci de veiller sur nos fautes d'orthographes.

Gabrielle, experte en astrologie et décoration d'intérieure, un mixte entre Valérie Damidot et Madame Irma, peut vous déchiffrer votre horoscope et embellir les chambres de garde. Profite bien de ton voyage à l'autre bout du monde.

Imad, notre boxeur devenu cycliste et papa, au plaisir de faire une sortie vélo ou rando. On aura peut-être l'occasion de se croiser dans notre futur exercice professionnel

Oriane, expatriée de l'ouest, partie à la découverte des montagnes, que ce soit à pied ou à vélo, toujours partante pour l'aventure. Nous notons tes progrès dans la dégustation du fromage.

Marine, organisatrice de WE à la montagne, on aura testé le WE dans le Verdon, que l'on a passé sous une bâche et où on aura réussi à inonder une tente. Mais on a découvert des légumes dans les arbres et on s'est douché sous la pluie.

Julien, merci d'avoir été mon alibi pendant 6 mois. Je suis sûr que l'on aura l'occasion de partager des voyages ou des randonnées ensemble.

Arthur, notre gourou non désiré, politisé, tes disciples n'oublieront pas tous tes prêches et se souviendrons de toutes ces phrases...

Joris, notre président dans la crise covid, qui a su maintenir à flot l'AIPBG malgré les tempêtes.

Caro, le dinosaure du laboratoire toujours là pour les bons conseils.

Aux pioupious : Charlotte, Lydie, Jeanne et Sébastien toujours partants pour une randonnée, une sortie vélo ou pour aller au bar (choisissez la proposition qui vous va le mieux).

A tous les vieux partis trop tôt : Julliane, Fanny, Quentin, Aurélien, VJP...

Laurène, Louka, Marine, Gabrielle, Oriane, VJP, Marie, Julien merci de m'avoir fait découvrir les apéro-randos dans les massifs du Vercors et de la Chartreuse.

A tous les internes de Calédonie, Laure, Nico, Laurie, Alexandre, Vincent, Gabrielle, Hugo, Elisa, Emilien, merci pour les sorties natation entre midi et 2, les bivouacs improbables dans la brousse, les WE Koh Lanta sur les îlots, l'exploration des îles Loyauté (Maré <3), les plongées à la découverte des requins, des raies mantas, des

tortues, les couchers de soleil à la recherche du rayon vert, les nuits étoilées à regarder la voie lactée. Nous avons compris que l'eau chaude était un luxe et que l'on pouvait rouler à 110 sur des routes à doubles sens. Bref oléti (comme on dit là-bas) pour ces 6 mois à l'autre bout du monde et pour toutes ces découvertes. Tata bisous

Aux Lyonnais, Johanna, Ludo, Christine et Jodie merci pour ces soirées à se fendre le bide, les reprises mythiques en karaoké, les danses endiablées, les courses de chariottes en garde, les parties de baby-foot, le hula hoop, les chorées just dance, les tournantes au ping-pong. Je n'oublierai jamais cette soirée mousse où vous m'avez poussé habillée dans la piscine.

A Laura, car tu restes grenobloise même si on a partagé tout ça avec les Lyonnais, merci pour les randonnées et la découverte du gratin de ravioles.

Prescilla, Cléa, Trécy je m'excuse encore pour toutes ces parties de baby-foot endiablées qui ont hantés vos nuits, j'entends encore le bruit de la balle qui tape dans les cages. Je suis heureuse d'avoir partagé un petit bout d'internat avec vous.

A tous ceux que j'ai rencontré à la faculté de Nantes, ces belles années à la fac n'auraient pas été les mêmes sans vous

Charline, merci pour ces sorties, ces soirées, ces WE et ces voyages. On a longtemps parlé des bergers australiens, je suis contente que t'ai trouvé ta voie avec Tokyo, profite à fond.

Cyrielle, même si tu n'as jamais voulu faire partie de notre groupe de TP (D'éther), on t'a pardonné. Devenue apprenti bivouaqueuse et bonne randonneuse dans les belles montagnes des alpes, notre journée de ski de fond restera mémorable.

Pauline, on a commencé ensemble en P2 et on passera notre thèse la même année. T'es le meilleur guide touristique, j'ai hâte d'apprendre de nouvelles anecdotes en sillonnant la France.

Nolwenn, ça a commencé à la muscu avec Laura et CC et on ne sait pas où ça s'arrêtera, peut être en Antarctique. Merci pour tous ces voyages réalisés.

Nolwenn, on avait cette passion commune pour la chimie organique, enfin surtout moi ! Je suis contente que tu t'installes sous nos belles côtes bretonnes.

Aux Nantais, Maxime, Antoine, César, Mary, merci pour les soirées de folie à Nantes ou à la Tranche. C'est toujours un plaisir de se recroiser à Paris ou à la Tranche, on se fait un petit volley sur la plage ?

Aux Nantaises, Camille, Sandra, Audrey, Anaëlle on ne se connaît depuis le collège et ça n'est pas près de s'arrêter. On rigolera toujours autant quand on sera vieille.

A mes parents, pour leur soutien indéfectible depuis le début de cette aventure et pour les valeurs qu'ils m'ont inculquées. Merci d'avoir relu cette thèse.

A mes grands-parents qui ont suivi avec bienveillance mes longues années d'études.

A mes frères et sœurs qui m'ont accompagné pendant toutes ces années.

A toute ma famille merci et on se retrouvera sur la côte atlantique dans quelques dizaines d'années car comme le disait Orelsan : « Au fond, je crois que la terre est ronde pour une seule bonne raison. Après avoir fait le tour du monde, tout ce qu'on veut c'est être à la maison. »

*Il y a des endroits où le temps s'arrête complètement,
Nous sommes là dans ce lieu presque irréel, où la vie nous offre des cadeaux.
Pour ce pays qui m'a beaucoup donné et qui m'a transformé.
Certains t'ont gravé dans la peau, moi j'ai fait une thèse.
Oléti pour tout Kanaky.*

Table des matières

Remerciements	5
Table des matières	9
Liste des figures	13
Liste des principales abréviations	15
Introduction	16
Rappels bibliographiques	17
1 Le Crabe de cocotier	17
1.1 Taxonomie	17
1.2 Distribution géographique	18
1.3 Habitat et biotope	19
1.4 Caractéristiques physiques	20
1.4.1 Morphologie générale	20
1.4.2 Système respiratoire	22
1.4.3 Stades de croissance	22
1.5 Alimentation	23
1.6 Capture	24
1.7 Toxicité	25
1.8 Protection	26
2 Faux-manguier	27
2.1 Présentation	27
2.2 Caractéristiques	27
2.3 Répartition géographique	31
2.4 Utilisations et propriétés	31
2.5 Parties toxiques	32
2.6 Toxicité	32
3 Cardénolides	33
3.1 Hétérosides cardiotoniques	33
3.2 Cardénolides présents dans le faux-manguier	34
3.3 Cardénolides présents dans le crabe de cocotier	34
3.4 Structure	35
3.4.1 Structure commune	35
3.4.2 Structure des cardénolides	37

3.4.3	Relation structure activité.....	40
3.5	Mécanisme d'action.....	41
3.5.1	Rappels sur la physiologie de la cellule myocardique.....	41
3.5.2	Action sur le cœur.....	43
3.5.3	Actions extracardiaques.....	46
4	Tableau clinique des intoxications aux hétérosides cardiotoniques.....	47
4.1	Symptômes gastro-intestinaux.....	47
4.2	Symptômes cardio-vasculaires.....	48
4.3	Symptômes neuropsychiques.....	50
5	Tableau biologique.....	51
5.1	La kaliémie.....	51
5.1.1	Dosage.....	52
5.1.2	Hyperkaliémie.....	52
5.2	Dosage des cardénolides.....	53
5.2.1	Chromatographie en phase liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS).....	53
5.2.2	Dosage des cardénolides.....	54
5.2.3	Dosage de la digoxinémie.....	56
6	Prise en charge des intoxications aux hétérosides cardiotoniques.....	59
6.1	Décontamination digestive.....	59
6.2	Maintien de l'équilibre hydroélectrolytique.....	59
6.2.1	Kaliémie.....	59
6.2.2	Calcémie.....	61
6.2.3	Autres ions.....	62
6.3	Traitements symptomatiques.....	62
6.3.1	Remplissage.....	62
6.3.2	Atropine.....	62
6.3.3	Antiarythmiques.....	62
6.4	Anticorps DigiFab®.....	62
6.4.1	Historique.....	62
6.4.2	Fragments Fab.....	63
6.4.3	Spécialités pharmaceutiques.....	64
6.4.4	Mécanismes d'action.....	64
6.4.5	Indications.....	65
6.4.6	Pharmacocinétique.....	65

6.4.7	Posologie	65
6.4.8	Conservation et administration.....	66
6.4.9	Effets indésirables.....	66
6.4.10	Coût et stock.....	67
7	Place des anticorps DigiFab® dans l'intoxication au crabe de cocotier.....	68
	Matériel et méthodes	70
1	Type d'étude.....	70
2	Patients et données.....	70
3	Définition de l'intoxication	70
4	Recueil de données.....	70
5	Analyse et traitement des données	71
	Résultats.....	72
1	Données générales	72
2	Données cliniques	72
2.1	Symptomatologie digestive.....	72
2.2	Symptomatologie cardiaque	72
3	Données biologiques	73
4	Données toxicologiques	74
4.1	Répartition géographique	74
4.2	Répartition mensuelle.....	75
4.3	Dosages des cardénolides	76
4.4	Consommation du crabe	77
5	Données thérapeutiques	78
5.1	Prise en charge hospitalière des intoxications.....	78
5.2	Services et durée d'hospitalisation	79
5.3	Comorbidités et antécédents.....	80
6	Observations cliniques	80
6.1	Cas n°1.....	80
6.2	Cas n°2.....	81
6.3	Cas n°3.....	82
6.4	Cas n°4.....	83
6.5	Cas n°5.....	83
6.6	Cas n°6.....	84
6.7	Cas n°7.....	84
6.8	Cas n°8.....	85

6.9	Cas n°9.....	85
6.10	Cas n°10	86
6.11	Cas n°11	87
6.12	Cas n°12	87
6.13	Cas n°13	88
6.14	Cas n°14	89
	Discussion	92
1	Biais de recrutement.....	92
2	Limites d'exploitabilité des dossiers médicaux	92
3	Données cliniques	93
3.1	Symptomatologie digestive.....	93
3.2	Symptomatologie cardiaque	93
4	Données biologiques	94
5	Données toxicologiques	95
5.1	Répartition géographique	95
5.2	Répartition mensuelle.....	95
5.3	Dosages des cardénolides	96
5.4	Consommation du crabe	97
6	Données thérapeutiques	97
6.1	Prise en charge hospitalière	97
6.2	Services et durée d'hospitalisation	98
6.3	Comorbidités et antécédents	98
7	Observations cliniques	99
8	Perspectives	100
	Conclusion.....	101
	Références bibliographiques	103
	Annexe : Rapport d'analyse de recherche des cardénolides de <i>C. manghas</i> , chez un patient, réalisé par le laboratoire Toxlab.....	107
	Serment de Galien.....	109
	Résumé de la thèse.....	110

Liste des figures

Figure 1: Taxonomie du crabe de cocotier d'après [1].....	18
Figure 2: Zone de distribution globale du crabe des cocotiers <i>Birgus latro</i> d'après [2]	18
Figure 3: Carte de la Nouvelle-Calédonie avec la Grande Terre, les Iles Loyauté et l'île des Pins d'après [3].....	19
Figure 4 : Photo d'un crabe de cocotier prise à Lifou (crédit photo Morgan LAMORINIÈRE).....	20
Figure 5: Image d'un crabe de cocotier issue du Dictionnaire d'Histoire Naturelle, 1849	21
Figure 6: Photo d'une forme juvénile de crabe de cocotier d'après [8]	23
Figure 7: Photo d'un piège et d'un crabe de cocotier d'après [8].....	25
Figure 8: Photo de <i>Cerbera manghas</i> (crédit photo Morgan LAMORINIÈRE).....	28
Figure 9: Fruits de <i>Cerbera manghas</i> à différents stades de maturité d'après [13] ..	29
Figure 10: Liste non exhaustive des composés retrouvés chez <i>C. manghas</i> d'après [12]	30
Figure 11: Structure d'un hétéroside cardiotonique	35
Figure 12: Structure des bufadiénolides	36
Figure 13: Structure des cardénolides	36
Figure 14: Structure hétéroside primaire et secondaire	37
Figure 15: Structure de la nériifoline	38
Figure 16: Structure de la cerberine	38
Figure 17: Structure de la tanghinine.....	39
Figure 18: Structure de la désacétyltanghinine.....	39
Figure 19: Configuration cis-trans-cis dans l'espace d'un hétéroside cardiotonique d'après [19].....	40
Figure 20: Schéma du fonctionnement de la pompe Na^+/K^+ ATPase.....	42
Figure 21: Différentes étapes du couplage excitation-contraction d'après [20].....	43
Figure 22: Schéma du fonctionnement de la pompe Na^+/K^+ ATPase et de l'échangeur $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, en présence de cardénolides	44
Figure 23: Système de conduction électrique du cœur d'après [22].....	45
Figure 24: Schéma de la réabsorption tubulaire du sodium.....	46
Figure 25: ECG normal avec toutes les fractions d'après [25].....	48
Figure 26: Sur l'ECG, cupule digitalique d'après [25]	49

Figure 27: Sur l'ECG, inversion de l'onde T d'après [25]	49
Figure 28: Peinture la Maison jaune et le Faucheur de Van Gogh	50
Figure 29: Portrait du Dr Gachet avec une branche de digitale pourpre.....	51
Figure 30: Schéma d'une HPLC-MS/MS d'après[27].....	53
Figure 31: Exemple de chromatogramme du fruit du faux-manguier fourni par le laboratoire ToxLab.....	55
Figure 32: Schéma du fonctionnement de l'échangeur Na^+/H^+ et de la pompe Na^+/K^+ ATPase en présence d'insuline	60
Figure 33: Schéma représentant l'action des agonistes beta-2 adrénergiques	61
Figure 34: Schéma représentant l'action de la papaïne sur une immunoglobuline G63	
Figure 35: Carte de Nouvelle-Calédonie d'après Googlemaps.....	74
Figure 36: Répartition géographique du lieu de capture des crabes	75
Figure 37: Répartition mensuelle des intoxications au crabe de cocotier	75
Figure 38: Répartition des différentes parties consommées du crabe	77
Figure 39: Résultats d'analyse de différents prélèvements réalisé par le laboratoire Toxlab.....	90

Liste des principales abréviations

UICN : Union Internationale pour la Conservation de la Nature

CHT : Centre Hospitalier Territorial

ATP : Adénosine TriPhosphate

HPLC-MS/MS : Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à la Spectrométrie de Masse en tandem

FAB : Fragment Antigen Binding

IV : Intraveineuse

BPM : Battements Par Minutes

IgG : Immunoglobulines G

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

VD : Volume de Distribution

BAV : Bloc Auriculo-Ventriculaire

UHCD : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée

HTA : Hypertension Artérielle

ECG : Electrocardiogramme

USIC : Urgences et Soins Intensifs de Cardiologie

CMS : Centre Médico-Social

EVASAN : Evacuation Sanitaire

SMUR : Structures Mobiles d'Urgence et de Réanimation

NFS : Numération Formule Sanguine

EMIA : Microparticle Enzyme Immunoassay

CMIA : Immunodosage Chimiluminescent de Microparticules

KIMS : Kinetic Interaction of Microparticles in Solution

EMIT : Enzyme Multiplied Immunoassay

SMPU : Service Médecine Polyvalente d'Urgence

Introduction

L'intoxication au crabe de cocotier est connue depuis longtemps par les populations locales des îles Loyauté et elle est aussi décrite depuis longtemps par des scientifiques dans différents endroits du monde.

Les intoxications au crabe de cocotier sont rares mais potentiellement graves, elles peuvent engager le pronostic vital.

Une partie avec des rappels bibliographiques permettra d'apporter les connaissances nécessaires afin de mieux cerner cette intoxication, qui est assez complexe car elle met en jeu le crabe de cocotier, le faux-manguier et des hétérosides cardiotoniques.

Les objectifs de ce travail sont d'établir un état des lieux sur les intoxications au crabe de cocotier en Nouvelle-Calédonie, de détailler à l'aide d'une synthèse les données cliniques, biologiques, toxicologiques et thérapeutiques ; dont le but permettrait d'identifier les paramètres cliniques et biochimiques qui prédiraient les formes graves de l'intoxication.

Afin de contribuer à cet objectif, une étude a été faite sur les intoxications au crabe de cocotier en Nouvelle-Calédonie de janvier 2016 à avril 2022.

Rappels bibliographiques

1 Le Crabe de cocotier

Le crabe de cocotier, connu aussi sous les noms de crabe à bourse ou crabe voleur. En anglais on retrouve les noms de coconut crab, robber crab ou palm thief.

Son nom scientifique est *Birgus latro*. *latro* qui signifie en latin brigand ou voleur, ce qui fait référence au fait que cet animal est capable de s'introduire dans les maisons pour y dérober des objets présentant des traces de nourriture.

De la famille des *Coenobitidae*, c'est un cousin éloigné du bernard-l'hermite, ça n'est donc pas un crabe comme on l'entend au sens premier du terme.

Il est connu pour sa capacité à casser des noix de coco grâce à ses fortes pinces.

1.1 Taxonomie

Classification de *Birgus latro* :

- Règne : *Animalia* (animal)
- Embranchement : *Arthropoda* (arthropodes)
- Sous-embranchement : *Crustacea* (crustacés)
- Classe : *Malacostraca* (malacostracés)
- Ordre : *Decapoda* (décapodes)
- Sous-ordre : *Pleocyemata*
- Infra-ordre : *Anomura* (anomoures)
- Super-famille : *Paguroidea* (paguroidés)
- Famille : *Coenobitidae* (cénobites)
- Genre : *Birgus*
- Espèce : *Birgus latro*

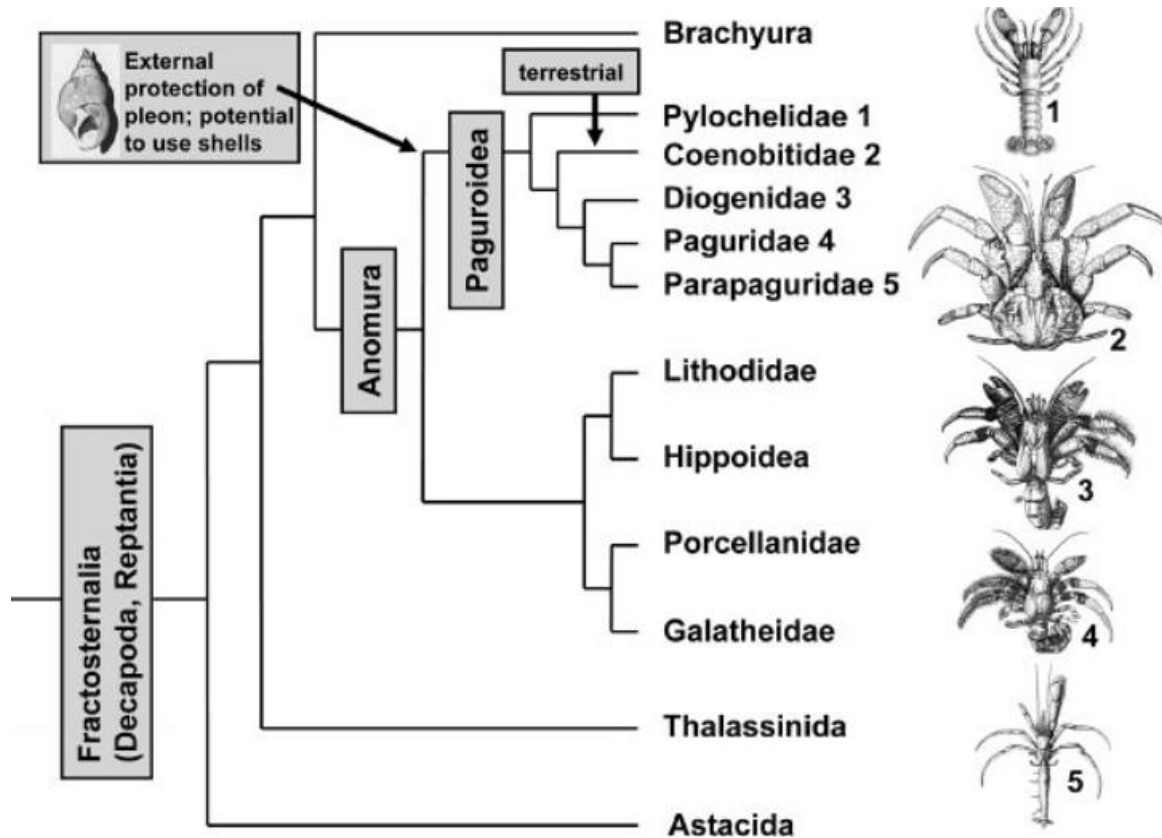


Figure 1: Taxonomie du crabe de cocotier d'après [1]

1.2 Distribution géographique

La distribution du crabe de cocotier est limitée à une série d'ensembles d'îles s'étalant de l'Océan Indien au Pacifique tropical (Figure 2).



Figure 2: Zone de distribution globale du crabe des cocotiers *Birgus latro* d'après [2]

Dans l'Océan Indien, il est présent à la Réunion et au large des côtes africaines mais il est éteint à l'île Maurice [2].

Dans le Pacifique, le crabe de cocotier est recensé au Vanuatu, aux îles Fidji, aux îles Salomon, sur certains îlots de Papouasie-Nouvelle-Guinée, sur l'île Christmas, dans les îles des Mariannes du Nord, dans les États fédérés de Micronésie, à Tokelau, à Tuvalu, à Niue, aux Marshall, aux Philippines, à Formose, en Polynésie Française et en Nouvelle-Calédonie [2].

En Nouvelle-Calédonie, il est présent sur l'archipel des îles Loyauté. Il vit principalement sur les îles principales et leurs îlots adjacents : Ouvéa, Lifou, Tiga et Maré. Il a aussi été signalé au sud de la Grande Terre, dans la région de Yaté, et sur l'île des Pins (Figure 3).



Figure 3: Carte de la Nouvelle-Calédonie avec la Grande Terre, les îles Loyauté et l'île des Pins d'après [3]

1.3 Habitat et biotope

Les crabes de cocotier vivent habituellement dans des tanières qu'ils creusent dans le sable ou un terrain meuble, mais également dans des fentes rocheuses.

Ils vivent généralement dans les zones forestières et dans les zones sableuses où il y a des cocotiers.

Durant la journée, l'animal reste caché dans son abri, pour se protéger des prédateurs et aussi pour diminuer la perte d'eau due à la chaleur.

Les adultes vivent principalement à l'intérieur des terres contrairement aux jeunes spécimens qui séjournent près des récifs ou des lagons.

L'habitat idéal, pour le crabe de cocotier, est une zone avec une humidité élevée et des abris qui s'apparentent à des crevasses rocheuses, ou de la terre à creuser [2].

1.4 Caractéristiques physiques

1.4.1 Morphologie générale

Le crabe de cocotier est considéré comme le plus grand arthropode terrestre au monde.

La longueur maximum observée est de 40 centimètres, pour une envergure d'une patte à l'autre pouvant aller jusqu'à 1 mètre.

L'adulte peut avoir un poids susceptible d'atteindre, voire de dépasser, 4 kilogrammes.

Le mâle est généralement plus grand que la femelle. Le dimorphisme sexuel a été montré concernant la taille et la force entre les mâles et les femelles [4].



Figure 4 : Photo d'un crabe de cocotier prise à Lifou (crédit photo Morgan LAMORINIÈRE)

Le corps du crabe de cocotier se compose d'une partie antérieure, le céphalothorax, munie de pattes et d'un abdomen.

La paire de pattes la plus antérieure est munie de grosses pinces. (Figure 5)

Avec ces grosses pinces les crabes ont la capacité d'exercer la plus grande force parmi presque tous les animaux terrestres. Effectivement, cette force dépasse largement celle de toutes les autres espèces de crustacés, ainsi que la force de morsure de la majorité des prédateurs terrestres modernes, autres que les alligators[5].

Ces pinces puissantes sont des armes utiles, qui servent à la dissuasion des prédateurs et des concurrents. La capacité de ces crabes à ouvrir des noix de coco démontre la force impressionnante de leurs pinces.

Les deux paires de pattes suivantes servent à la locomotion. Les deux pattes de la paire postérieure sont minuscules et habituellement maintenues à l'intérieur de la carapace dans la cavité qui abrite les organes respiratoires. (Figure 5)

Malgré leurs corpulences, ces crustacés peuvent gravir des arbres jusqu'à une hauteur de six mètres, c'est d'ailleurs ce qu'ils font dans les cocotiers pour en consommer les fruits.



Figure 5: Image d'un crabe de cocotier issue du Dictionnaire d'Histoire Naturelle d'après [6]

Il possède une carapace fortement calcifiée avec des couleurs qui varient du bleu violet au rouge orangé en fonction de son habitat (Figure 4).

1.4.2 Système respiratoire

Le crabe adulte n'est pas adapté à la vie dans l'eau, en effet, il se noierait au bout de quelques heures malgré son système de branchies rudimentaire.

Pour respirer il utilise un organe spécifique, son poumon branchiostégal [7]. Cet organe peut être considéré comme un stade intermédiaire entre la branchie et le poumon. Cela témoigne de l'adaptation du crabe de cocotier à son environnement.

Cet organe est adapté pour capturer l'oxygène de l'air plutôt que celui de l'eau, tout en ayant besoin d'eau pour fonctionner. Pour cela le crabe humidifie son poumon avec sa paire de pattes postérieures [7].

C'est pourquoi, le crabe a un lien étroit avec la mer, malgré le fait qu'il ne puisse pas vivre dans l'océan.

Une autre particularité du crabe de cocotier est son odorat très performant. En effet, il peut distinguer des odeurs provenant de sources de nourritures à de grandes distances [8]. Ce qui confirme sa bonne adaptation physiologique à la vie terrestre.

1.4.3 Stades de croissance

La femelle lâche les œufs dans la mer à marée haute. Les larves qui se forment flottent pendant 3 à 4 semaines et constituent de la nourriture pour de multiples prédateurs.

Ensuite, les larves passent au stade de glaucothoés, pour une durée de 3 à 4 semaines, pendant laquelle elles visitent de temps en temps la terre ferme en se protégeant dans des coquilles. (Figure 6)

Comme pour les bernard-l'hermite terrestres, ils changent de coquille durant leur croissance.



Figure 6: Photo d'une forme juvénile de crabe de cocotier d'après [9]

Vers 1 an dès que les juvéniles ont grandi, leur carapace se durcit. Ils vivent alors entre l'océan et la falaise. Ils perdent leur dépendance à une coquille en calcifiant leur carapace [10].

Une fois la 3^{ème} année passée ils perdent la capacité à respirer sous l'eau.

Ils atteignent le stade adulte et leur maturité sexuelle vers 5 ans.

L'espérance de vie d'un crabe qui atteint l'âge adulte est d'environ 30 ans.

A l'âge adulte le crabe subit en plus des périodes de mue. Ces mues permettent au crabe d'agrandir la longueur de son céphalothorax. Pendant la mue, le crabe est vulnérable auprès des prédateurs car il perd sa carapace protectrice, c'est pour cela qu'il se cache sous terre [2].

Ces périodes de mue s'étendent de décembre à avril.

1.5 Alimentation

Le crabe s'alimente le plus souvent la nuit par temps gris, afin d'être le moins visible possible.

Le crabe de cocotier est omnivore et un chasseur opportuniste. Son alimentation est faite de graines, de fruits, d'œufs de tortues, de crustacés, de cadavres d'animaux en putréfaction et de carcasses en décomposition de ses congénères [10].

Ils vont occasionnellement voler de la nourriture dans les habitations et la transportent dans leurs abris.

Cette diversité dans l'alimentation du crabe est due au fait que l'approvisionnement alimentaire, sur des îles lointaines, peut être imprévisible et le fait de compter sur une seule source de nourriture serait risqué.

La noix de coco n'apparaît pas indispensable à l'alimentation de l'animal car le crabe de cocotier est capable de survivre sur des îlots qui en sont dépourvus. Cependant, des crustacés de plus grande taille ont été observés dans des cocoteraies, en comparaison à des zones dépourvues de cocotiers [2].

1.6 Capture

Les adultes à la vue médiocre repèrent le danger par les vibrations du sol.

Leur principal prédateur est l'homme, et il y a aussi le cochon sauvage, sur les îles Loyauté.

Le crabe de cocotiers est donc sensible à la pression humaine.

La méthode la plus utilisée par les mélanésiens pour capturer le crabe de cocotier est la pose de pièges.

Ils vont fixer sur des morceaux de bois à 50 cm du sol, des noix de coco mures marron, ouvertes, installées de jour. (Figure 7)

La nuit, les chasseurs vont relever les appâts et espèrent ramener du crabe.



Figure 7: Photo d'un piège et d'un crabe de cocotier d'après [9]

La technique de la pose de nasses tressées contenant des noix de coco, est tombée en désuétude.

Les nuits pluvieuses sont particulièrement propices à la capture, car l'humidité va favoriser la sortie des crabes de leurs abris.

Lors de la capture du crabe, il faut faire attention à ces pinces puissantes, car certaines personnes en ont parfois fait les frais en perdant des doigts.

1.7 Toxicité

Des premiers cas d'intoxications par le crabe de cocotier ont été rapportés, au Japon en 1969. Les patients présentaient des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), suivis d'une asthénie persistante. Mais les auteurs n'ont pas donné davantage de détails [11].

Un autre cas a été rapporté en Polynésie [12] en 1968. Il s'agissait d'un homme de 55 ans qui, 12 heures après l'ingestion de crabe de cocotier, a présenté des sueurs froides, étourdissements, nausées, évanouissements, lipothymies, rhinorrhée.

Le peu de détails rapportés dans ces descriptions rend difficile la comparaison avec les tableaux cliniques, qui sont observés en Calédonie et qui sont décrits plus loin dans cette étude.

D'après les traditions orales des Iles Loyauté, la toxicité du crabe de cocotier est imputée à la consommation par celui-ci du fruit du faux-manguier *Cerbera manghas*. En effet le crabe, avec la diversité des aliments qu'il consomme, peut manger le fruit du faux-manguier.

Les mélanésiens suspectent cette consommation si la partie haute du tube digestif contenue dans le céphalothorax est de couleur noirâtre inhabituelle.

Toujours selon les traditions des Iles Loyauté, l'extraction du tube digestif, y compris si elle est effectuée après la cuisson, est censée protéger le convive de tout risque d'intoxication et la consommation de la chair des pattes et pinces est réputée sans risque.

1.8 Protection

Le crabe de cocotier est totalement protégé dans certains pays, comme par exemple aux Iles Christmas, aux Iles Cook, dans l'archipel des Chagos, et en Indonésie leur chasse y est totalement interdite.

Dans d'autres pays les mesures sont moins restrictives, comme par exemple au Vanuatu, où la capture est limitée en fonction des saisons, de la taille et du nombre de spécimens attrapés.

En Nouvelle-Calédonie il n'existe pas de restriction à la capture des crabes de cocotier.

Selon les critères de l'Union Internationale pour la Conservation de la Nature (UICN), il n'y a pas assez de données pour dire si le crabe de cocotier est une espèce menacée.

C'est pourquoi, il lui est attribué le statut DD (Data Deficient), qui signifie données insuffisantes.

Certains rapports le considèrent en voie d'extinction, alors que d'autres signalent des populations nombreuses. En fait, il semble que la situation soit différente selon les endroits.

Quoi qu'il en soit, les développements humains sur les côtes de plusieurs îles réduisent leur habitat, ce qui nuit généralement à la survie du crabe.

2 Faux-manguier

2.1 Présentation

Le faux-manguier est aussi connu sous les noms d'arbre à lait, de bois de lait rouge, de faux-tiaré, de faux-manguier rose, de faux-frangipanier, de manguier cerbera.

Il est connu en anglais sous le nom de *red-eye-sea mango tree* ou simplement *sea mango*.

Son nom scientifique est *Cerbera manghas* L. et il appartient à la famille des *Apocynaceae*.

Le nom latin de *Cerbera* fait référence à Cerbère, le chien à trois têtes, gardien de la porte de l'enfer. Ceci fait évoquer la toxicité de la plante.

La famille des *Apocynaceae* contient aussi *Cascabela thevetia* le laurier jaune, *Nerium oleander* le laurier rose et *Catharanthus roseus* la pervenche de Madagascar. Ces 3 végétaux sont également connus pour leur toxicité.

2.2 Caractéristiques

C'est un arbre à feuillage pouvant atteindre jusqu'à 20 mètres de hauteur.

Son tronc peut atteindre 70 centimètres de diamètre et possède une écorce rugueuse[13].



Figure 8: Photo de *Cerbera manghas* (crédit photo Morgan LAMORINIÈRE)

Ses feuilles sont vert foncé et disposées en spirale.

Son fruit est charnu, il ressemble à une mangue. Il est de forme ovoïde vert et devient rougeâtre à maturité. (Figure 9)



Figure 9: Fruits de *Cerbera manghas* à différents stades de maturité d'après [14]

Sa floraison se produit d'octobre à novembre et elle est suivie par la fructification qui s'étend de décembre à mai.

Les principaux composés phytochimiques de *C. manghas* sont des glycosides cardiaques suivis des terpénoïdes, des acides phénoliques, des iridoïdes, des flavonoïdes, des stéroïdes, des lignanes [13] (Figure 10).

La majorité de ces composés sont présents dans les feuilles, dans les fruits, dans la tige et dans les racines.

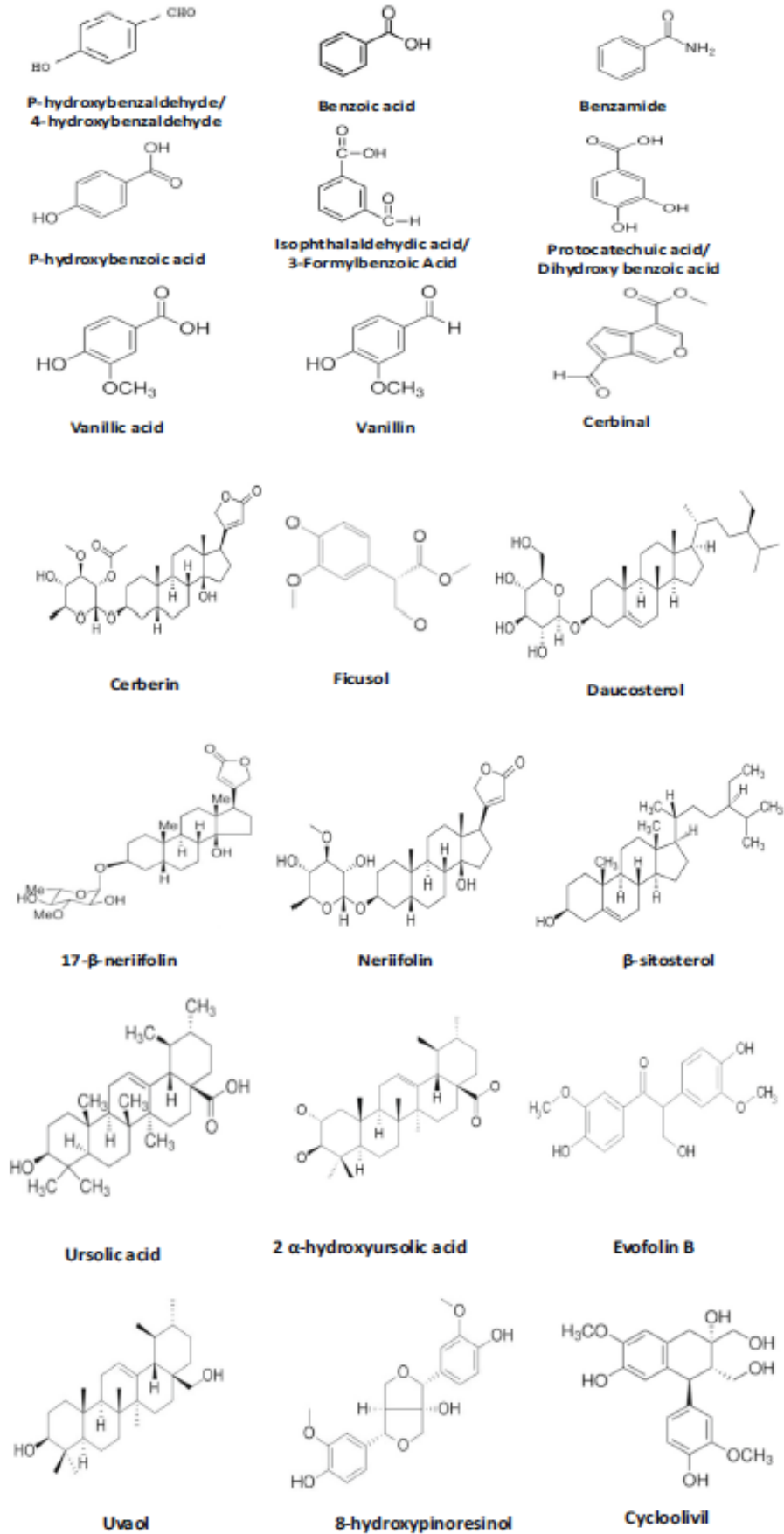


Figure 10: Liste non exhaustive des composés retrouvés chez *C. manghas* d'après [13]

2.3 Répartition géographique

Cet arbre est retrouvé le plus souvent sur les littoraux, mais aussi au bord des cours d'eau [15,16].

Il est capable de pousser en forêt sèche ou en forêt humide.

Il est retrouvé dans les zones tropicales. En Afrique, il est présent à l'île Maurice et Madagascar, aux Seychelles et en Tanzanie. En Asie, il est présent au Sud-Est de la Chine, au Japon et en Inde. Dans le Pacifique, il est retrouvé en Australie et en Nouvelle-Calédonie [13,16].

2.4 Utilisations et propriétés

Sur les différents continents où cet arbre est retrouvé, les populations locales l'utilisent en médecine traditionnelle et dans diverses situations [13].

Les graines sont utilisées pour traiter la gale et les démangeaisons.

L'écorce est utilisée pour le traitement de la dysurie et de la teigne.

Les fleurs sont utilisées pour traiter les hémorroïdes.

Les racines, l'écorce, le latex peuvent être utilisées comme émétique et purgatif.

Le bois de cette espèce est parfois utilisé pour la préparation de boiseries intérieures, de caisses à fruits, d'allumettes, de coffrages, de sabots, de meubles simples et de sculptures, ainsi que pour le charbon de bois.

Cet arbre est également utilisé pour le traitement de la fièvre, du paludisme, de la douleur, du diabète, des affections gastro-intestinales, des maladies de la peau et des maladies ectoparasitaires [13].

Dans les sociétés plus occidentales certains de ces composés sont étudiés pour des activités anticancéreuses.

Par exemple, la nériifoline peut être envisagée pour le traitement du carcinome hépatocellulaire car elle induit l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose dans les cellules de carcinome hépatocellulaire humain HepG2 [17].

La tanghinigénine induit l'apoptose dans les cellules HL-60 de la leucémie promyélocytaire humaine [18].

2.5 Parties toxiques

Le *Cerbera manghas* a des fruits, des graines et un latex qui sont toxiques et mortels.

La toxicité dans le fruit se retrouve dans les 3 parties, la peau, la pulpe et l'amande.

Les concentrations de toxiques les plus élevées sont retrouvées dans l'amande du fruit.

2.6 Toxicité

La toxicité du faux-manguier est bien connue de certaines populations.

En effet, à Madagascar, les Malgaches l'utilisaient autrefois comme poison d'ordalie, afin de déterminer la culpabilité ou l'innocence des personnes accusées [16].

En Inde, cet arbre est couramment impliqué dans des centaines de décès par suicide ou homicide [16]. Cet arbre est reconnu et classé comme étant responsable de près de 50% des morts par empoisonnement végétal en Inde.

En Océanie, il aurait été utilisé aux Iles Marquises à des fins de suicide ou d'homicide [14].

En Nouvelle-Calédonie, pour les kanaks, l'arbre bénéficie d'un statut particulier dans les sociétés traditionnelles, il est porteur d'une valeur symbolique de vie et de mort. Notamment, de celle du Chef et c'est pourquoi, il est traditionnellement retrouvé à proximité de la case de la chefferie [14].

Dans certains mythes, il y figure un lien entre le monde des vivants et celui des morts.

En Nouvelle-Calédonie, l'ingestion accidentelle du fruit est à l'origine d'intoxications, touchant essentiellement les enfants.

Effectivement, un cas de toxicité direct des fruits du faux-manguier a été observé chez un enfant de 2 ans et 9 mois pesant 11,5 kg [19].

Celui-ci a été transféré de l'île d'Ouvéa au Centre Hospitalier Territorial (CHT) de Nouméa suite à l'ingestion d'un quart de la partie externe d'un fruit du faux-manguier. Cette quantité est estimée d'après les empreintes dentaires constatées dans le fruit du faux-manguier restant.

Le jeune patient a présenté des vomissements deux heures après avoir consommé le fruit toxique. Le patient n'a présenté aucun symptôme cardiovasculaire, et l'évolution a été favorable.

L'intoxication a été confirmée par dosages sanguins et urinaires de nériifoline qui fait partie de la famille des cardénolides [19].

En effet, la toxicité liée au faux-manguier est causée par la présence de cardénolides.

3 Cardénolides

3.1 Hétérosides cardiotoniques

Les hétérosides cardiotoniques sont des hétérosides à génine stéroïdique, caractérisés par leurs propriétés pharmacologiques d'action sur le cœur.

Il existe 2 familles d'hétérosides cardiotoniques, les cardénolides et les bufadiénolides. Les cardénolides sont les plus fréquemment rencontrés.

Dans le règne végétal les hétérosides cardiotoniques ont une distribution assez restreinte. Ils sont présents dans les familles des *Liliaceae* (scille et muguet), des *Renunculaceae* (adonis), des *Apocynaceae* (laurier rose, laurier jaune, faux-manguier, pervenche de Madagascar), des *Scrophulariaceae* (digitales).

Ils se localisent dans toutes les parties de la plante, à des concentrations faibles.

La plante, contenant des hétérosides cardiotoniques, la plus connue est sans doute la digitale pourpre, connue depuis la renaissance.

Grâce aux travaux du pharmacien français Claude-Adolphe Nativelle qui a réussi à isoler la digitaline de la digitale pourpre, plusieurs molécules pharmaceutiques ont été utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Aujourd'hui, il ne reste plus que la digoxine qui est une molécule à marge thérapeutique étroite.

3.2 Cardénolides présents dans le faux-manguier

La toxicité du faux-manguier est connue mais des études ont été faites pour savoir quels hétérosides cardiotoniques étaient présents chez cette espèce.

Chez *C. manghas* 4 principaux composés sont mis en évidence.

Ces 4 composés présentent un spectre d'absorption UV similaire aux stéroïdes cardiotoniques [16].

Il s'agit de la nériifoline, de la cerberine, de la tanghinine et de la désacétyltanghinine.

3.3 Cardénolides présents dans le crabe de cocotier

Des dosages de cardénolides effectués dans des restes de repas de crabes ou des échantillons de crustacés, ont révélé la présence des mêmes cardénolides que dans le faux-manguier.

C'est-à-dire qu'il y a la présence de nériifoline, de cerberine, de tanghinine et de désacétyltanghinine [14].

D'après les connaissances issues du savoir traditionnel des Iles Loyauté, l'hypothèse toxicologique est un lien entre la consommation, par le crabe de cocotier, des fruits du faux-manguier.

Les recherches effectuées pour étayer ces hypothèses, par l'équipe scientifique du CHT Gaston Bourret, en collaboration avec le laboratoire ToxLab, ont montré qu'il est retrouvé les mêmes cardénolides dans le crabe de cocotier que dans le faux-manguier. Ce qui confirme les hypothèses toxiques issues du savoir traditionnel et ce qui peut expliquer la symptomatologie de l'intoxication.

3.4 Structure

3.4.1 Structure commune

Un hétéroside est composé d'une partie non glucosidique, appelée génine et d'une partie osidique.

La génine est porteuse de l'activité pharmacologique.

La partie osidique influe donc sur la pharmacocinétique des molécules, en conditionnant l'hydrosolubilité et le métabolisme des hétérosides.

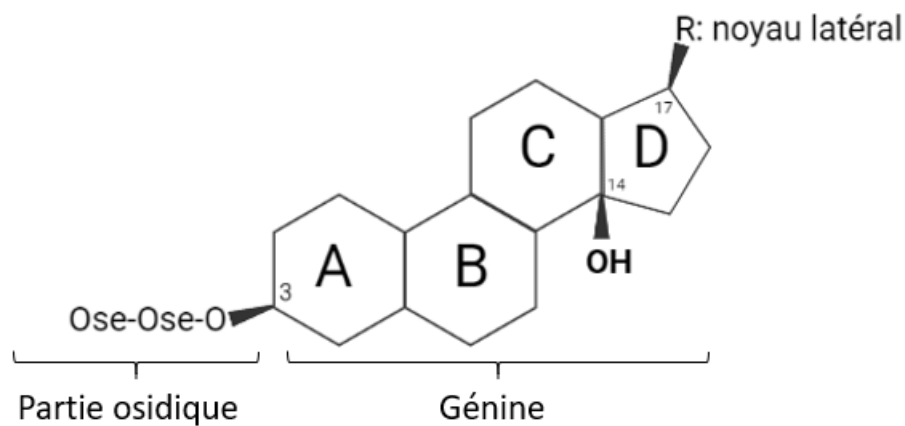


Figure 11: Structure d'un hétéroside cardiotonique

Toutes les génines ont en commun le noyau tétracyclique des stéroïdes avec 2 groupements hydroxyle en position 3 et 14. En position 17, se trouve un cycle lactonique qui diffère en fonction des 2 groupes (Figure 11).

En effet, les bufadiénolides ont un cycle lactone à 6 atomes de carbones et d'oxygène et 2 doubles liaisons (Figure 12).

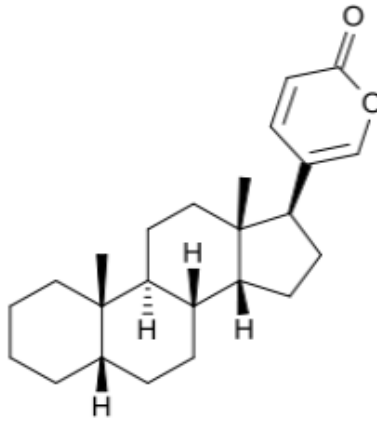


Figure 12: Structure des bufadiénolides

Les cardénolides ont un cycle lactonique à 5 atomes de carbones et d'oxygène et une double liaison (Figure 13).

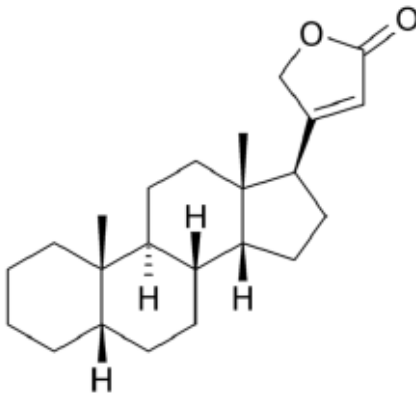


Figure 13: Structure des cardénolides

La partie osidique est reliée à la génine par le OH en position 3 sur le cycle.

Cette partie peut être constituée d'un seul ose ou d'un oligosaccharide de 2 à 4 oses.

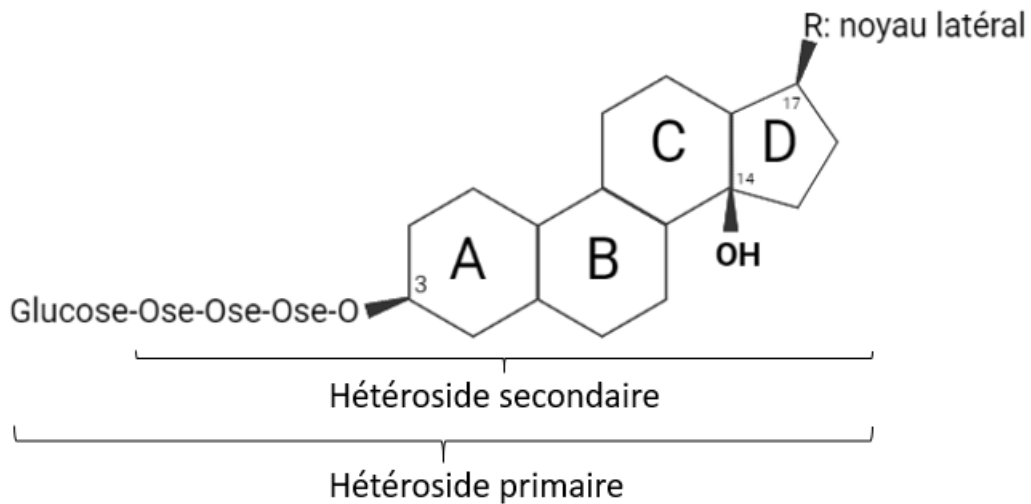


Figure 14: Structure hétéroside primaire et secondaire

Il existe 2 types d'hétérosides, les hétérosides primaires et secondaires (Figure 14).

Les hétérosides primaires sont présents dans la plante fraîche et comporte une molécule terminale de glucose.

Tant dis que les hétérosides secondaires sont présents dans la plante sèche et sont obtenus après hydrolysatation des hétérosides primaires, c'est-à-dire en perdant le glucose terminal, suite à l'action d'une β -glucosidase.

3.4.2 Structure des cardénolides

Les 4 principaux composés du faux-manguier ont des structures assez similaires (Figures 15,16,17 et 18).

Effectivement, elles diffèrent par la présence d'un groupement acétyle sur la partie osidique et d'un groupement époxyde sur la partie de la génine.

Leur structure, répond à la définition des cardénolides, avec la présence du noyau tétracyclique des stéroïdes, associée à un cycle lactonique à 5 atomes et une double liaison.

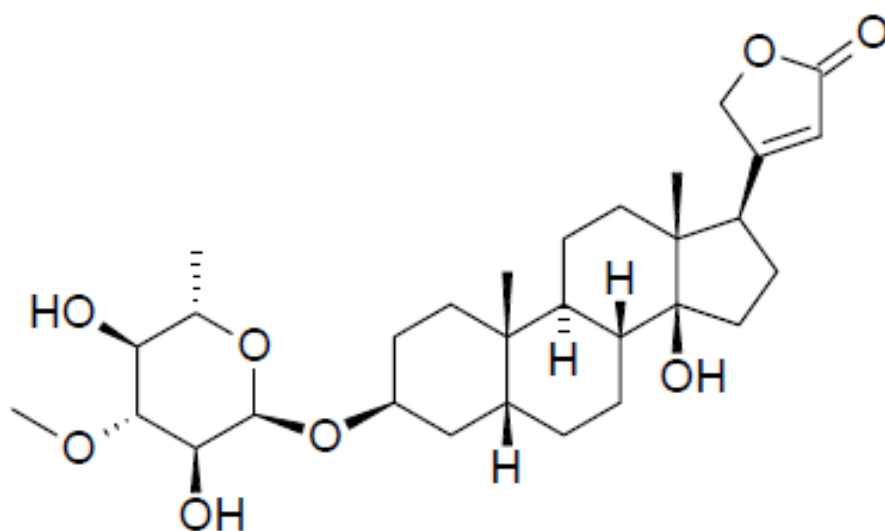


Figure 15: Structure de la nériifoline

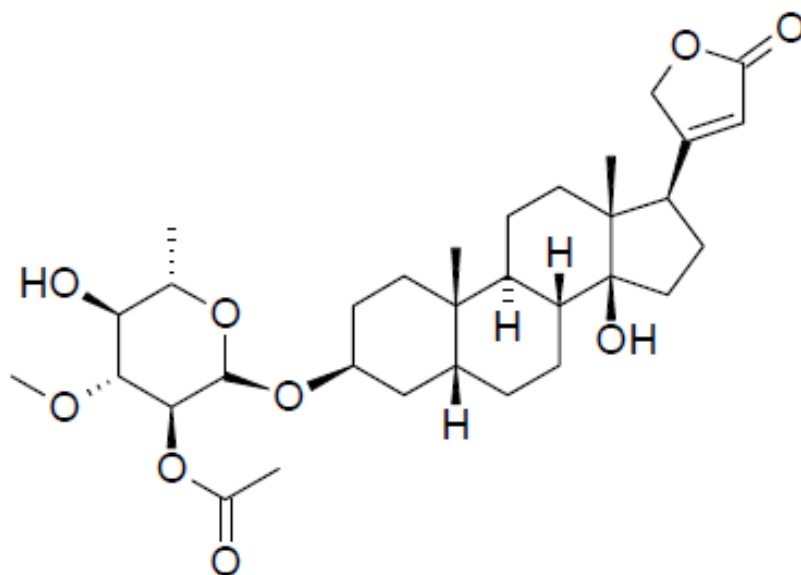


Figure 16: Structure de la cerberine

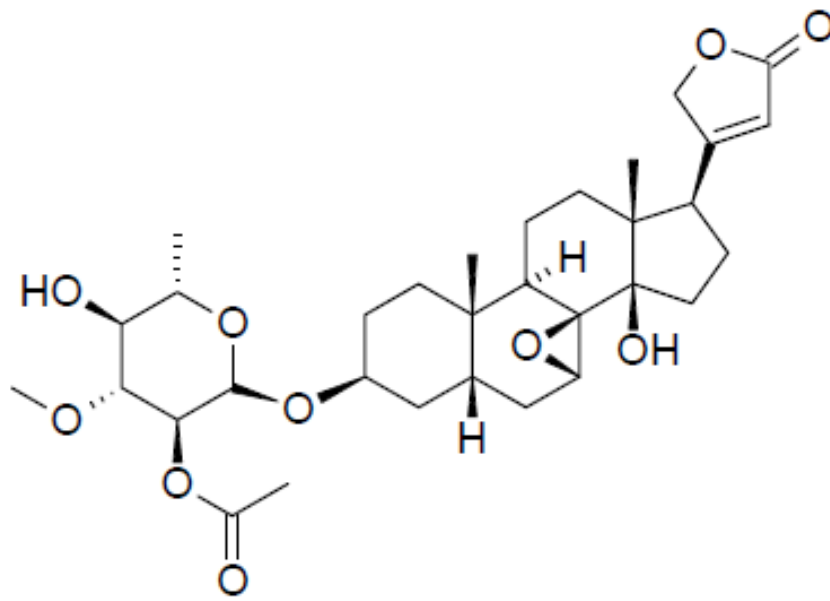


Figure 17: Structure de la tanghinine

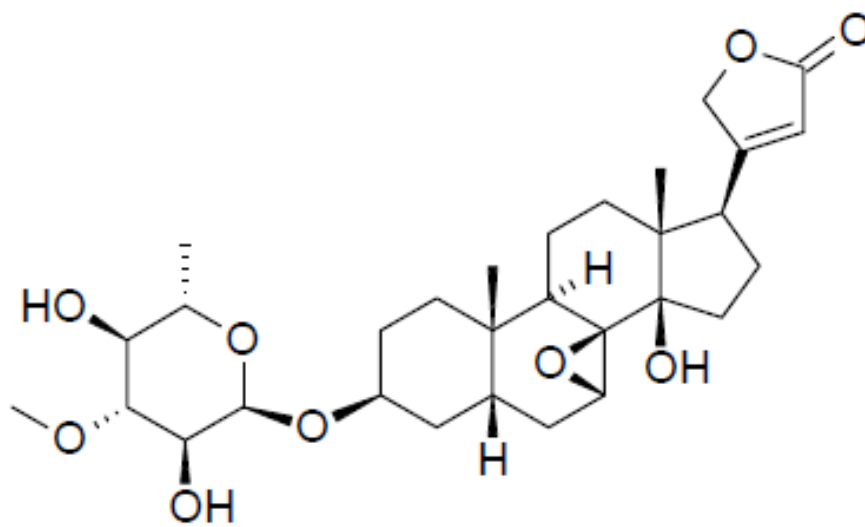


Figure 18: Structure de la désacétyltanghinine

3.4.3 Relation structure activité

Plusieurs éléments sont indispensables à l'activité pharmacologique des molécules.

Le cycle lactone en position 17 doit être insaturé et en configuration bêta. En effet, si le cycle n'est pas insaturé il y a une diminution de l'activité de la molécule. L'ouverture complète du cycle entraîne une perte totale d'activité de la molécule.

Les 4 cycles A, B, C et D, constituant le noyau tétracyclique des stéroïdes, doivent être en configuration spatiale de type Cis-Trans-Cis, comme montré sur la Figure 19.

L'hydroxyle en position 3 lié aux oses doit être en configuration beta.

L'hydroxyle en position 14 doit être en configuration beta.

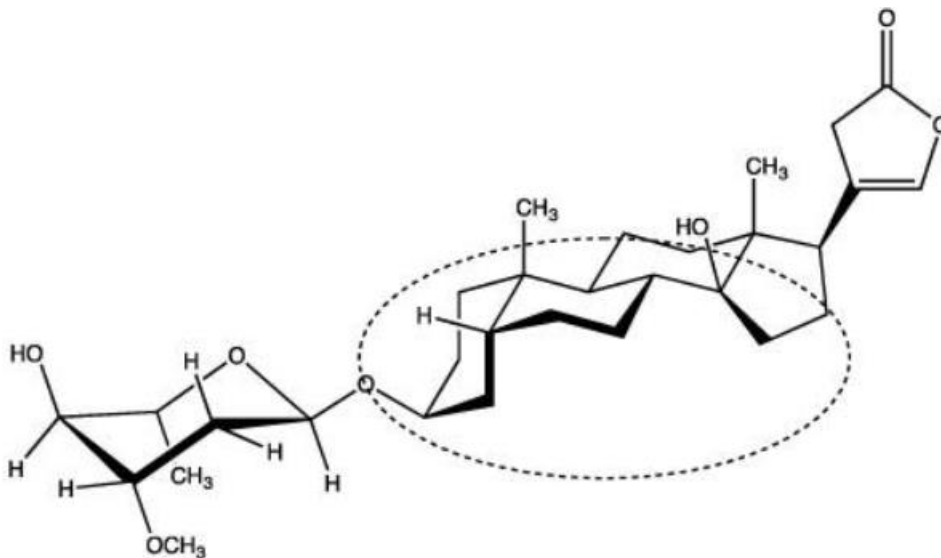


Figure 19: Configuration cis-trans-cis dans l'espace d'un hétéroside cardiotonique d'après [20]

La liaison entre les cardénolides et la pompe Na⁺/K⁺ ATPase se produit sur une partie extracellulaire de la pompe.

Cette liaison, induit un changement conformationnel de la pompe, qui n'arrive plus à effectuer son activité [20].

3.5 Mécanisme d'action

3.5.1 Rappels sur la physiologie de la cellule myocardique

Le déclenchement des contractions cardiaques ne se fait pas sous l'influence d'une commande nerveuse, comme pour les muscles striés, mais sous l'influence d'un potentiel d'action.

3.5.1.1 Potentiel membranaire

Le potentiel membranaire est la différence de potentiel électrique entre le secteur intracellulaire et le secteur extracellulaire.

Cela est dû à l'inégale répartition des ions de part et d'autre de la membrane cellulaire.

Les principaux ions responsables de ce potentiel sont le sodium (Na^+), le potassium (K^+) et le calcium (Ca^{2+})

Ce potentiel est négatif lorsqu'il y a plus d'ions positifs en extracellulaire qu'en intracellulaire.

Ce potentiel peut varier, sous l'effet d'une stimulation électrique, qui dépasse le seuil d'excitabilité, il peut alors y avoir l'apparition d'un potentiel d'action.

C'est ce potentiel d'action qui permet la contraction des cellules cardiaques.

A l'inverse, en l'absence de stimulation, il y a un potentiel de repos. Ce potentiel de repos est maintenu grâce à la pompe Na^+/K^+ ATPase.

3.5.1.2 La pompe Na^+/K^+ ATPase

La pompe Na^+/K^+ ATPase est une enzyme transmembranaire qui utilise l'énergie de l'ATP (Adénosine Triphosphate) pour transporter des ions à travers la membrane.

Elle permet de faire sortir de la cellule 3 ions sodium, contre faire rentrer 2 ions potassium (Figure 20).

Cela participe à augmenter le nombre d'ions positifs en extracellulaire, par rapport à l'intracellulaire, et donc à maintenir un potentiel de repos.

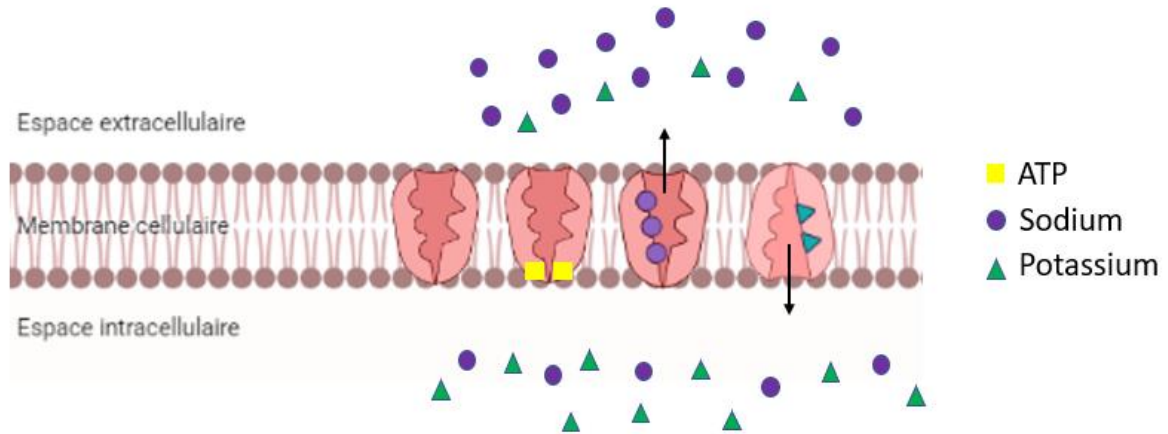


Figure 20: Schéma du fonctionnement de la pompe Na^+/K^+ ATPase

3.5.1.3 Contraction du myocarde

Lors d'une stimulation, le potentiel d'action provoque l'entrée de calcium dans la cellule. Cette entrée de calcium va permettre la libération de calcium par le réticulum endosarcoplasmique.

L'élévation de la concentration calcique cytosolique va déclencher la contraction avec l'interaction entre les filaments d'actine et de myosine.

En effet, le calcium va venir se fixer sur la troponine C, ce qui entraîne un changement de conformation de la tropomyosine.

Ce changement conformationnel induit la fixation de l'actine à la myosine.

C'est cette fixation qui entraîne la contraction du muscle.

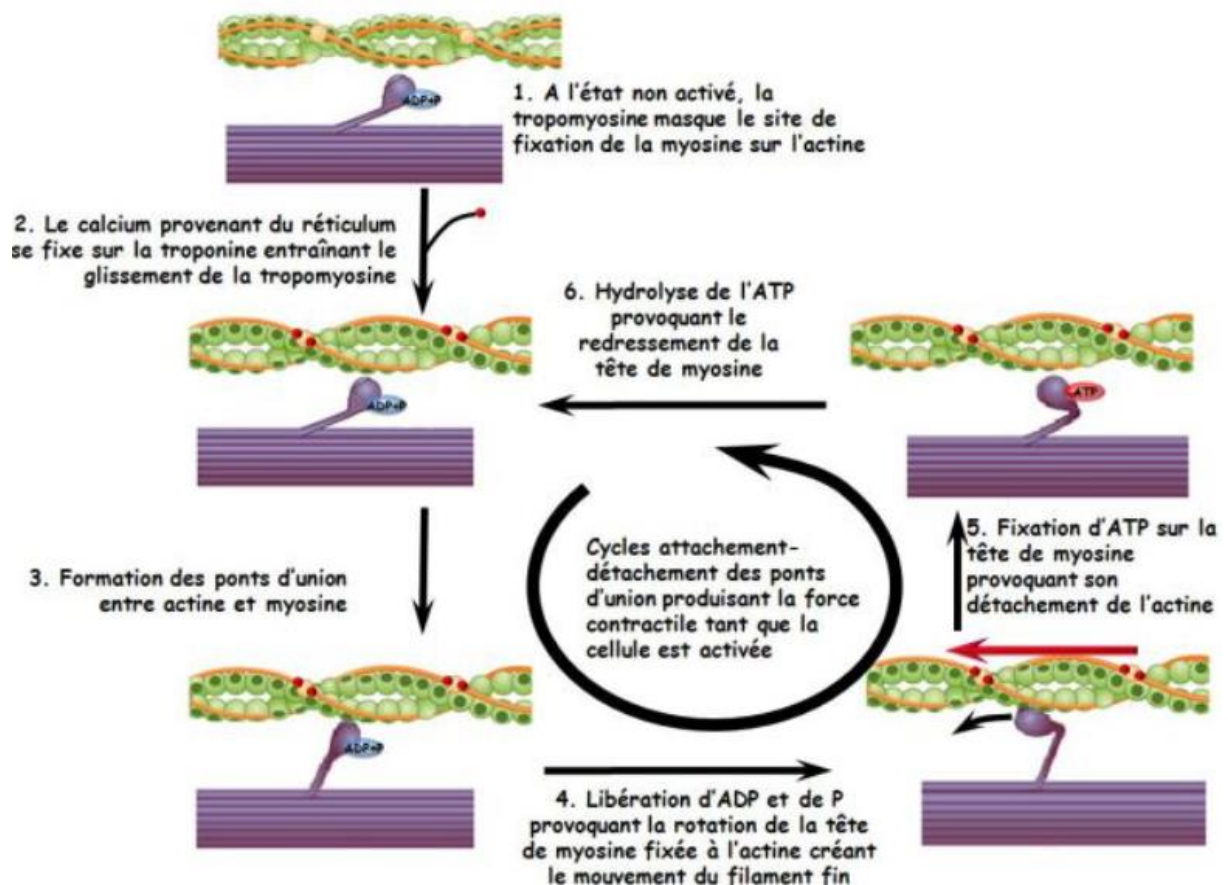


Figure 21: Différentes étapes du couplage excitation-contraction d'après [21]

3.5.2 Action sur le cœur

L'action des cardénolides est liée à la génine qui se lie spécifiquement à la pompe Na^+/K^+ ATPase membranaire [22].

Les actions au niveau cardiaque peuvent se résumer par la règle des 3R : Renforce, Ralentit et Régularise. C'est-à-dire une action inotrope positive, chronotrope négative et dromotrope négative.

3.5.2.1 Action inotrope positive

Il y a une augmentation de la contractilité avec augmentation de la force et de la vitesse de contraction du myocarde [22]. Ce qui entraîne une augmentation du débit cardiaque.

Cela est la conséquence de la liaison des génines à la pompe Na^+/K^+ ATPase, cela va entraîner l'inhibition de la pompe.

L'inhibition provoque une augmentation de la concentration intracellulaire de sodium.

Pour pallier à cette augmentation de sodium intracellulaire, la cellule va faire intervenir l'échangeur sodium/calcium $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Cet échangeur va faire sortir 2 ions sodium et faire rentrer 1 ion calcium dans l'espace intracellulaire (Figure 22).

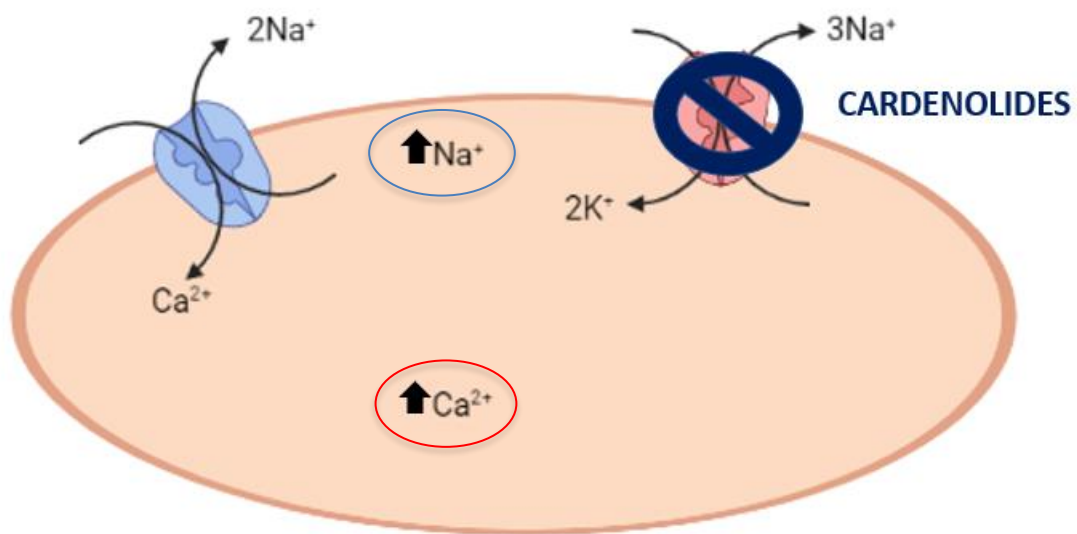


Figure 22: Schéma du fonctionnement de la pompe Na^+/K^+ ATPase et de l'échangeur $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, en présence de cardénolides

Le calcium va se lier à la troponine C, ce qui va permettre la liaison actine-myosine et ainsi la contraction des sarcomères du muscle cardiaque.

Plus il y aura de calcium et plus la force et la vitesse de contraction du myocarde seront importantes.

3.5.2.2 Action chronotrope négative

Il y a une diminution de la fréquence cardiaque [22].

Les cardénolides inhibent les pompes Na^+/K^+ ATPase des barorécepteurs aortiques et carotidiens, ce qui entraîne une hypersensibilité de ces récepteurs à la pression artérielle.

En découle alors, une plus grande stimulation pour un même niveau de pression artérielle, aboutissant à une inhibition du tonus sympathique et une augmentation du tonus vagal.

L'augmentation du tonus vagal, associée à l'inhibition du tonus sympathique, entraîne une diminution de la fréquence cardiaque.

3.5.2.3 Action dromotrope négative

Il y a une diminution de la conductibilité, avec un ralentissement de la vitesse de conduction à la jonction auriculo-ventriculaire, par allongement de la période réfractaire du nœud auriculo-ventriculaire [22].

Ce qui conduit à une diminution des influx nerveux au niveau du tissu nodal et peut conduire à un bloc auriculo-ventriculaire.

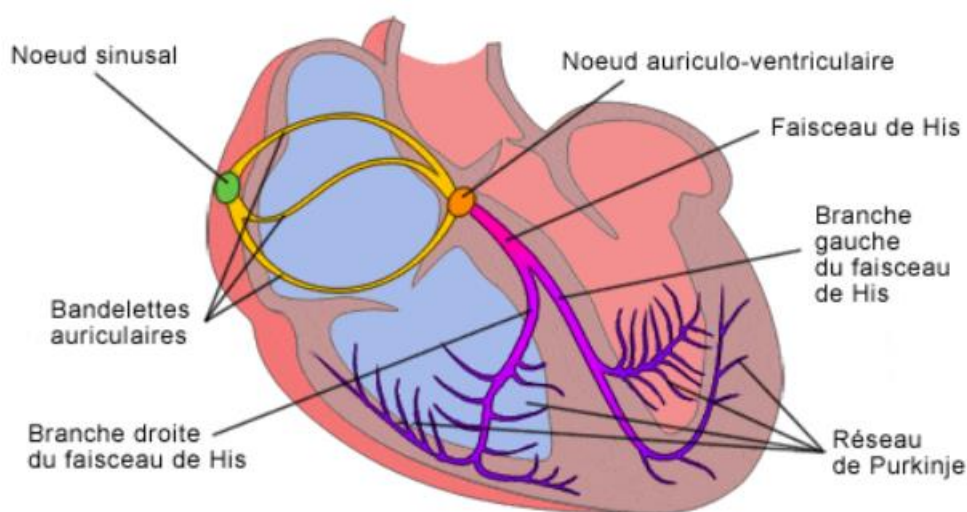


Figure 23: Système de conduction électrique du cœur d'après [23]

3.5.2.4 Action bathmotrope positive

Il y a une augmentation de l'excitabilité du myocarde

L'inhibition de la pompe Na^+/K^+ ATPase provoque une surcharge intracellulaire de calcium.

Ce qui entraîne l'élévation du potentiel de repos de la membrane et qui conduit à une hyperexcitabilité cellulaire.

Ce qui peut être à l'origine d'arythmies ventriculaire pouvant être sévères.

3.5.3 Actions extracardiaques

La cible des hétérosides cardiotoniques, la pompe Na^+/K^+ ATPase, n'est pas seulement présente au niveau cardiaque.

3.5.3.1 Action sur le rein

Il y a une action diurétique.

L'inhibition de la pompe Na^+/K^+ ATPase bloque la réabsorption de sodium par le tubule rénal ce qui entraîne une diminution de la réabsorption tubulaire de sodium.

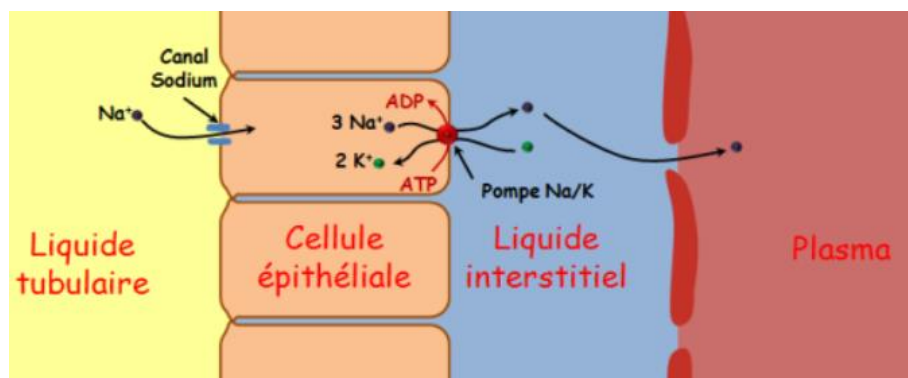


Figure 24: Schéma de la réabsorption tubulaire du sodium

3.5.3.2 Equilibre ionique

L'inhibition de la pompe Na^+/K^+ ATPase empêche l'entrée de potassium dans l'espace intracellulaire de la cellule.

Ce qui conduit à une augmentation de la concentration sanguine de potassium.

3.5.3.3 Action au niveau du système nerveux central

Il y a une action au niveau de l'*area postrema*, sur les chémorécepteurs trigger zone.

Ce qui est l'origine des nausées et des vomissements.

Avec des doses très toxiques, il peut y avoir des actions sur le cortex occipital, responsable d'hallucinations, de troubles de la vue, de vision jaune.

3.5.3.4 Action sur le tube digestif

Il y a une augmentation du péristaltisme intestinal avec apparition de diarrhées et de vomissements.

Il y a aussi une action locale irritante sur la muqueuse digestive.

4 Tableau clinique des intoxications aux hétérosides cardiotoniques

4.1 Symptômes gastro-intestinaux

Les premiers signes cliniques qui apparaissent suite à cette intoxication sont digestifs.

Les nausées et vomissements apparaissent dans les minutes à quelques heures après l'ingestion.

Ils sont non corrélés avec la gravité de l'intoxication.

Ils sont dus principalement à l'action excitatrice sur l'*area postrema* [24] et aussi à une action locale irritante au niveau digestif.

D'autres troubles intestinaux sont parfois observés, il y a des diarrhées ou des douleurs abdominales.

4.2 Symptômes cardio-vasculaires

Les manifestations cardiaques apparaissent plusieurs heures après l'ingestion.

Elles font les risques et la gravité de l'intoxication.

Cela débute par la présence d'une bradycardie, qui peut être plus ou moins importante.

Il peut se manifester des troubles de la conduction, se traduisant par des blocs auriculo-ventriculaires (BAV) de tous degrés [24], susceptibles d'évoluer vers l'asystolie [25].

Il y a aussi le risque d'avoir des fibrillations ventriculaires ou des extrasystoles ventriculaires qui peuvent évoluer vers des arythmies auriculaires, dues à des troubles de l'excitabilité [24].

Sur l'électrocardiogramme, les intoxications aux hétérosides cardiotoniques sont caractérisées par la cupule digitale [25].

Cela correspond à un sous décalage du segment ST à type de concavité. (Figure 26)

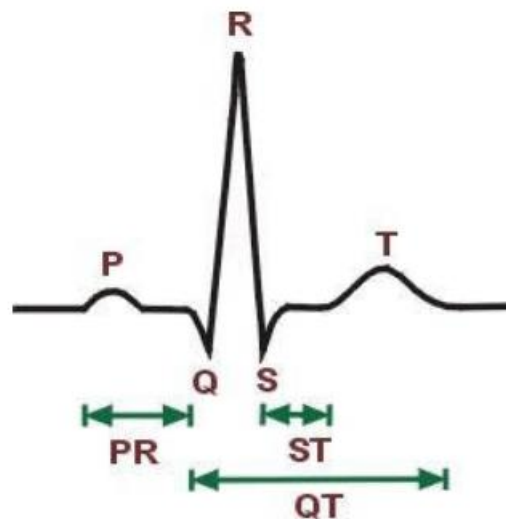


Figure 25: ECG normal avec toutes les fractions d'après [26]



Figure 26: Sur l'ECG, cupule digitalique d'après [26]

Comme autres anomalies sur l'ECG, il peut y avoir un aplatissement de l'onde T qui peut aller jusqu'à son inversion [24]. (Figure 27)



Figure 27: Sur l'ECG, inversion de l'onde T d'après [26]

Sur l'ECG il peut aussi y avoir un intervalle QT court, c'est-à-dire $< 390\text{ms}$. Ceci est dû à l'accélération de la repolarisation cardiaque.

4.3 Symptômes neuropsychiques

Au niveau neurologique les signes les plus fréquemment retrouvés sont : céphalées, asthénie, somnolence, confusion, tremblements, vertiges et hallucinations.

Au niveau ophtalmique, il peut se manifester des troubles de la vision, avec une dyschromatopsie, principalement une xanthopsie avec auréoles colorées, accompagnées de flous visuels.

Ces signes sont connus depuis longtemps, en effet le peintre Vincent Van Gogh aurait été victime de ces effets. C'est pourquoi, dans nombreuses de ces œuvres, il y a la prédominance du jaune.

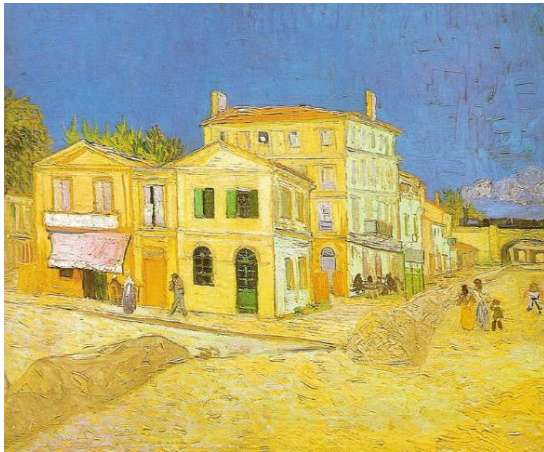


Figure 28: Peinture la Maison jaune et le Faucheur de Van Gogh d'après [27,28]

Ce peintre aurait été traité par la digitale pourpre suite aux prescriptions du Docteur Gachet. Ces faits s'appuient sur la peinture réalisée par le peintre représentant le Dr Gachet avec une branche de digitale pourpre.

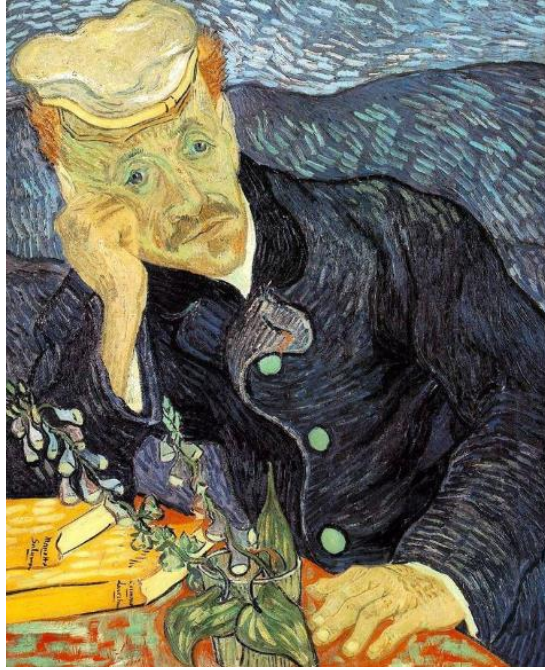


Figure 29: Portrait du Dr Gachet avec une branche de digitale pourpre de Van Gogh d'après [29]

Les mécanismes de ces troubles neurologiques restent inconnus [24].

5 Tableau biologique

5.1 La kaliémie

Le potassium est le principal cation intracellulaire.

Le potassium intracellulaire représente 98% du pool total de potassium de l'organisme. Contre 2%, pour le potassium qui circule dans le sang, qui représente la kaliémie.

La régulation de la kaliémie se fait essentiellement par transfert du potassium intracellulaire à travers la pompe Na^+/K^+ ATPase.

Ces valeurs plasmatiques normales se situent entre 3,5 et 4,5 mmol/L.

5.1.1 Dosage

Il existe plusieurs techniques de dosage du potassium, ce sont des techniques automatisées qui rendent un résultat rapidement.

La potentiométrie indirecte est une technique qui peut s'effectuer sur plasma hépariné ou sur sérum, donc après centrifugation de tube hépariné avec ou sans gel séparateur ou de tube sec avec ou sans gel séparateur.

C'est la méthode la plus répandue sur les automates de biochimie dans les laboratoires d'analyse médicale.

Cette méthode consiste à mesurer la concentration en potassium fondée sur l'exploitation de la relation de Nernst reliant le potentiel d'une électrode à la concentration du potassium en solution par l'intermédiaire d'une réaction chimique[30].

La potentiométrie directe est une technique qui s'effectue sur sang total.

Elle est utilisée sur les automates de biologie délocalisée et sur les appareils de gaz du sang.

Cette méthode consiste à déterminer la concentration en potassium fondée sur l'exploitation de la relation de Nernst reliant le potentiel d'une électrode à la concentration du potassium en solution [30].

Ces techniques sont réalisables 24h/24h dans les laboratoires des établissements de santé.

5.1.2 Hyperkaliémie

L'élévation de la kaliémie est considérée comme le reflet de l'inhibition de la pompe Na^+/K^+ ATPase membranaire par les hétérosides cardiotoniques.

C'est donc le reflet de la toxicité des hétérosides cardiotoniques [24].

L'hyperkaliémie est un facteur pronostique essentiel de l'intoxication aiguë et peut être un critère de l'administration de l'antidote.

5.2 Dosage des cardénolides

5.2.1 Chromatographie en phase liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS)

C'est une technique analytique qui associe la séparation avec la chromatographie en phase liquide et la révélation avec la spectrométrie de masse en tandem.

Pour la partie séparation, l'échantillon traverse une phase stationnaire, qui est représentée par la colonne, sur une phase mobile liquide. L'interaction entre les composants de l'échantillon, la phase stationnaire et la phase mobile, provoque différentes vitesses de migration à travers la colonne, ce qui entraîne des séparations.

Après passage à travers la colonne, les composants de l'échantillon sont dirigés vers le spectromètre de masse pour la révélation. Les composants vont être ionisés et avoir un rapport masse sur charge donné. Les ions sont fragmentés en ions fils par collision avec un gaz inerte. Tous ces ions sont ensuite quantifiés avec un multiplicateur d'électrons. Cette transition des ions précurseurs et des ions fils est très spécifique à la structure du composé d'intérêt et offre donc un degré élevé de sélectivité.

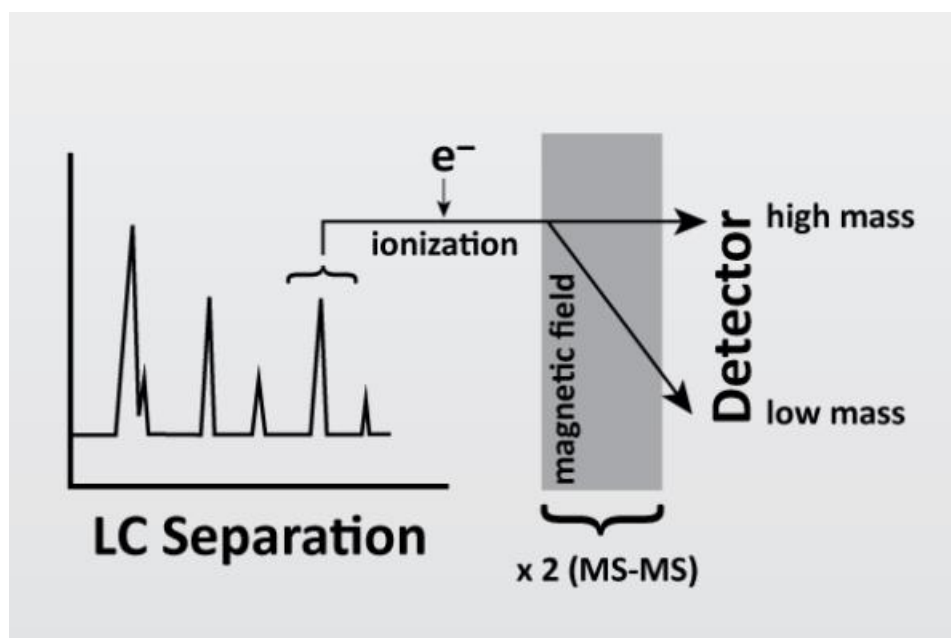


Figure 30: Schéma d'une HPLC-MS/MS d'après[31]

La force de cette technique réside dans le pouvoir de séparation de la chromatographie liquide pour une large gamme de composés, associé à la capacité de la spectrométrie de masse, à quantifier les composés avec un degré élevé de sensibilité et de sélectivité en fonction des transitions uniques masse sur charge de chaque composé d'intérêt.

5.2.2 Dosage des cardénolides

Dans le commerce il existe des échantillons commerciaux de nériifoline, donc le pic de nériifoline est facilement identifiable par comparaison avec l'échantillon commercial.

Pour les autres cardénolides du faux-manguier, la cerberine, la tanghinine et la désacétyltanghinine, une étude rapporte les spectres UV, les rapports masse sur charge, les temps de rétention, les spectres de fragmentation afin d'identifier ces composés [16].

Les dosages de cardénolides des patients de Nouvelle-Calédonie sont effectués par le laboratoire ToxLab de Paris, qui est un laboratoire d'analyse, expert auprès de la Cour d'Appel de Paris.

La nériifoline, la cerbérine, la tanghinine et la désacétyltanghinine sont séparées par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem.

Le laboratoire ToxLab utilise l'appareil Ultimate 3000® ThermoFisher® avec des colonnes C18, qui correspondent à des colonnes remplies de silice sur laquelle est greffés 18 atomes de carbone.

La phase mobile est composée de méthanol et d'acétonitrile, avec un rapport 80/20.

Le débit de la phase mobile est de 300 µL/min.

Le volume d'injection de l'échantillon est de 5 µL.

Le laboratoire utilise la digitoxine comme standard interne.

La limite de détection, de la technique, est de 0,1 ng/mL et la limite de quantification est de 0,5 ng/mL.

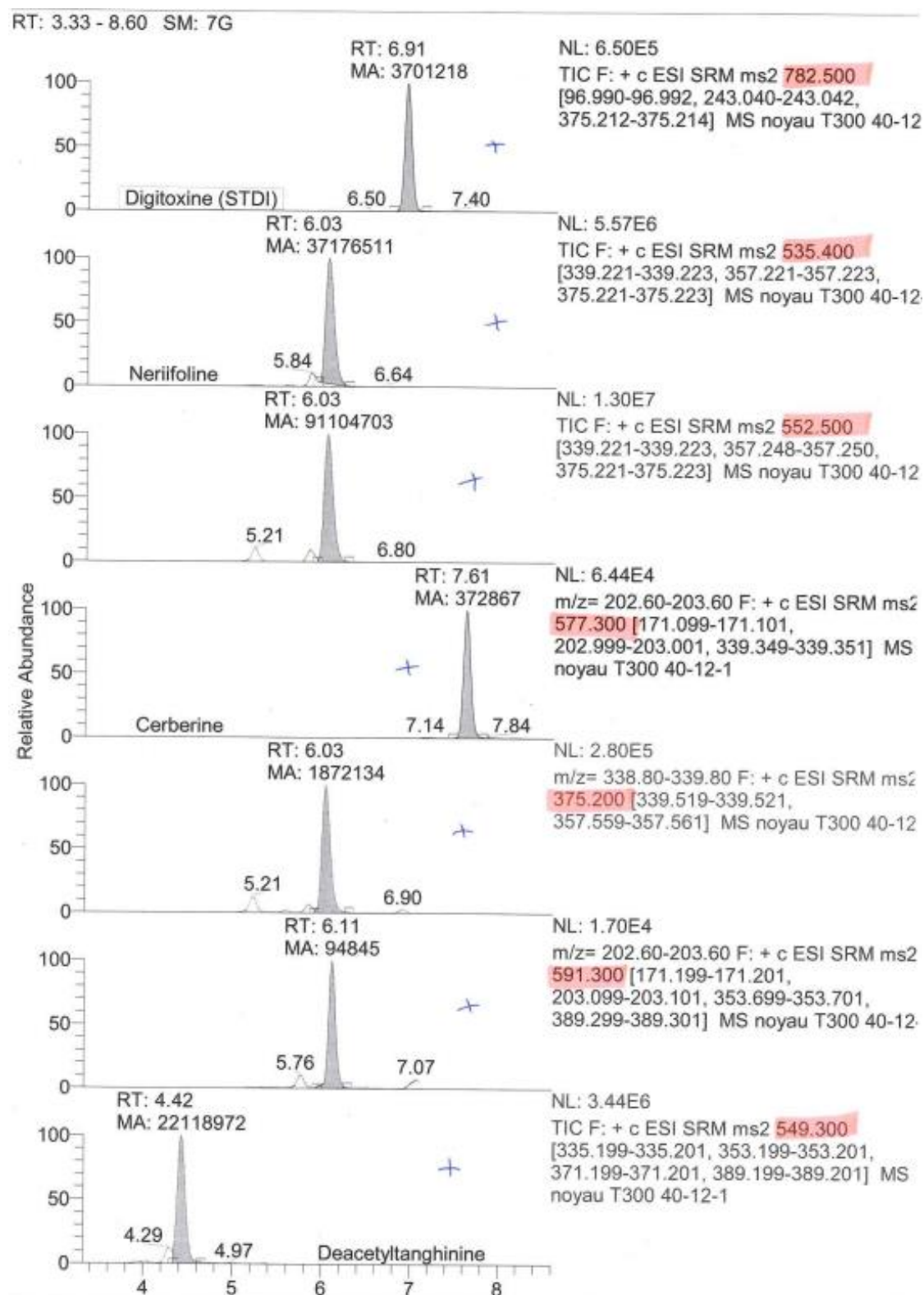


Figure 31: Exemple de chromatogramme du fruit du faux-manguier fourni par le laboratoire ToxLab

La technique de recherche des 4 composants, la nériifoline, la cerberine, la tanghinine et la désacétyltanghinine a été mise au point. Ces composants ont été identifiés chez le faux-manguier et chez le crabe de cocotier.

Ces composants vont être recherchés dans les prélèvements sanguins et urinaires des patients. Dans les recherches antérieures, seule la nériifoline était retrouvée dans les prélèvements sanguins chez les patients [32], les autres cardénolides étaient absent des prélèvements sanguins.

Il est important lors de ses recherches de demander des prélèvements sanguins, mais aussi des prélèvements urinaires. En effet, la durée de la présence des toxiques dans le sang est de quelques heures alors que dans les urines, les toxiques peuvent être détectables pendant plusieurs jours.

Les urines sont donc un reflet important des intoxications, cela est valable pour toutes les intoxications pas seulement pour l'intoxication au crabe de cocotier.

A la vue de la complexité de son dosage, de la méconnaissance des toxicologues sur ce type d'intoxication, ainsi que le manque flagrant d'étalons analytiques disponibles dans le commerce, certains scientifiques pensent que ces toxiques pourraient passer facilement inaperçus lors de recherche analytique. C'est pourquoi certains scientifiques le qualifie de poison pour le meurtre parfait [16].

5.2.3 Dosage de la digoxinémie

Le dosage de la concentration sanguine en digoxine est une technique qui peut s'effectuer sur plasma hépariné ou sur sérum, donc après centrifugation de tube hépariné ou de tube sec.

Il s'agit d'une technique de dosage immunologique qui est fondée sur la réaction d'un antigène avec un anticorps.

Les anticorps de cette réaction sont plus ou moins spécifiques de la digoxine et peuvent réagir de manière croisée avec des structures similaires de la digoxine, comme certains hétérosides cardiotoniques [22].

En effet, la littérature rapporte des intoxications aux lauriers rose, qui sont plus fréquemment décrites car cette plante est présente en France et dans les pays de l'hémisphère Nord. Chez le laurier rose le principal hétéroside cardiaque retrouvé est l'oléandrine [33]. Des réactions croisées avec le dosage de la digoxine et l'oléandrine sont rapportées [34–36].

Des intoxications au laurier jaune sont aussi rapportées, particulièrement en Asie du Sud-Est et en Inde. Le laurier jaune contient comme cardénolides, principalement la thévétine A et la thévétine B, mais aussi la nériifoline, la thévétoxine, le péruvoside [37]. La présence, de tous ces cardénolides, provoque une réaction croisée lors du dosage immunologique par polarisation de fluorescence (FPIA) [37].

Le muguet qui pousse en Amérique du Nord et aussi en Europe, ainsi que dans certaines parties de l'Asie, a comme principal hétéroside cardiaque la convallatoxine [38]. Cet hétéroside cardiotonique présente une réaction croisée, lors du dosage de la digoxinémie. Cependant pour les différentes techniques testées, les concentrations mesurée de digoxine, avec l'ajout de convallatoxine, ne sont pas les mêmes en fonction des techniques utilisées [38].

La relation entre la concentration apparente de digoxine telle que mesurée et la concentration réelle de l'hétéroside cardiotonique s'est avérée non linéaire [39,40]. Les concentrations mesurées ne corrèlent pas avec la toxicité [22].

C'est pourquoi, des études cliniques, sur les intoxications aux hétérosides cardiotoniques, concluent que la concentration sanguine en glycosides, n'était que d'une utilité clinique relativement modeste car elle ne peut prédire ni la mortalité, ni les intoxications graves [33,39].

Ces techniques immunologiques, basées sur la recherche et la quantification de la digoxinémie, permettent en cas de résultat positif de mettre en place un traitement et par la suite d'effectuer une analyse spécifique par HPLC-MS/MS afin de confirmer le typage de l'hétéroside cardiotonique [40,41].

La réactivité croisée entre les hétérosides cardiotoniques et la digoxine est commune aux techniques immunochimiques pour la détermination de la digoxine, cependant elle diffère d'une technique à l'autre.

En effet, la littérature rapporte des réactions croisées pour le dosage de la digoxinémie pour différentes trousse de réactifs : EMIA (Microparticle Enzyme Immunoassay)

Abbott® TDx Digoxin II® [39] et Digoxine III® [40], KIMS (Kinetic Interaction of Microparticles in Solution) Roche® Cobas® [42], CMIA (Immunodosage chimiluminescent de microparticules): iDigoxin® Architect® Abbott® [38], CMIA avec LOCI Digoxin® sur Vista® Siemens® [38], EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay) 2000 de chez Roche® Cobas® [35], FPIA Abbott® [37].

Dans une même étude [35], pour un même laboratoire (le laboratoire Roche®), des dosages ont été réalisés, en comparaison de 2 trousse de réactifs. Une gamme, avec des concentrations différentes, a été utilisée. Pour la trousse EMIT 2000® il existait une réaction croisée mais pour la trousse Tina Quant® il n'existait pas de réaction croisée. Les dosages de digoxine pour la trousse Tina Quant® revenaient négatifs [35]. Donc pour une même concentration d'hétérosides de laurier rose, en fonction de la trousse de réactif utilisé, on peut rendre des dosages de digoxine négatifs et passer à côté de l'intoxication.

Dans une autre étude [36], les auteurs ont comparé la réactivité croisée pour 5 techniques. Pour cela, ils ont testé des échantillons contenant les mêmes concentrations d'hétérosides, ces échantillons ont été dosés par les 5 techniques. Il a été obtenu des concentrations de digoxine différentes pour chaque technique, dont une technique avec des concentrations négatives de digoxine, donc qui ne présentait pas de réaction croisée.

La relation entre la concentration apparente de digoxine mesurée et la concentration réelle d'hétérosides cardiotoniques dépendra de la spécificité et de l'hétérogénéité de l'anticorps dans chaque immunodosage [39].

Les techniques récentes de dosages immuno-enzymatiques sont moins sensibles aux réactions croisées que les techniques plus anciennes [22].

La littérature rapporte que le dosage Digoxine III® utilise un anticorps polyclonal de lapin dirigé contre la digoxine [40] et que le test de polarisation de fluorescence pour la digitoxine utilise aussi un anticorps polyclonal de lapin [34].

6 Prise en charge des intoxications aux hétérosides cardiotoniques

6.1 Décontamination digestive

L'utilisation de charbon activé pourrait être indiquée car les cardénolides sont des substances carbo-absorbables [37,41].

L'administration en dose unique de charbon activé, si l'ingestion est récente, permettrait de s'opposer à l'absorption du toxique par la muqueuse intestinale.

Il est recommandé de tenir compte de la capacité gastrique du patient car une administration trop rapide et en trop grande quantité peut provoquer des vomissements.

Le risque de vomissements étant d'ores et déjà augmenté dans ce type d'intoxication, cela complique l'utilisation du charbon activé.

6.2 Maintien de l'équilibre hydroélectrolytique

Les électrolytes devront être dosés tout au long de la prise en charge, pour prévenir et corriger les troubles hydroélectrolytiques qui peuvent être des facteurs aggravants de ces intoxications [24].

6.2.1 Kaliémie

L'hypokaliémie est un facteur aggravant car elle favorise la fixation des hétérosides cardiotoniques sur les récepteurs myocardiques et la survenue d'arythmie. L'existence d'une hypokaliémie impose sa correction par des apports parentéraux [24,33].

L'hyperkaliémie est un facteur de gravité de l'intoxication.

Habituellement, pour corriger une hyperkaliémie il existe différents moyens.

Par exemple, l'association insuline-glucose. En effet, l'insuline augmente l'activité de la pompe Na^+/K^+ ATPase du muscle squelettique et des hépatocytes, ce qui fait rentrer le potassium dans les cellules.

L'insuline va stimuler un échangeur Na^+/H^+ ce qui va entraîner une augmentation du sodium intracellulaire (Figure 32). L'augmentation du sodium intracellulaire favorise le travail de la pompe Na^+/K^+ ATPase [43].

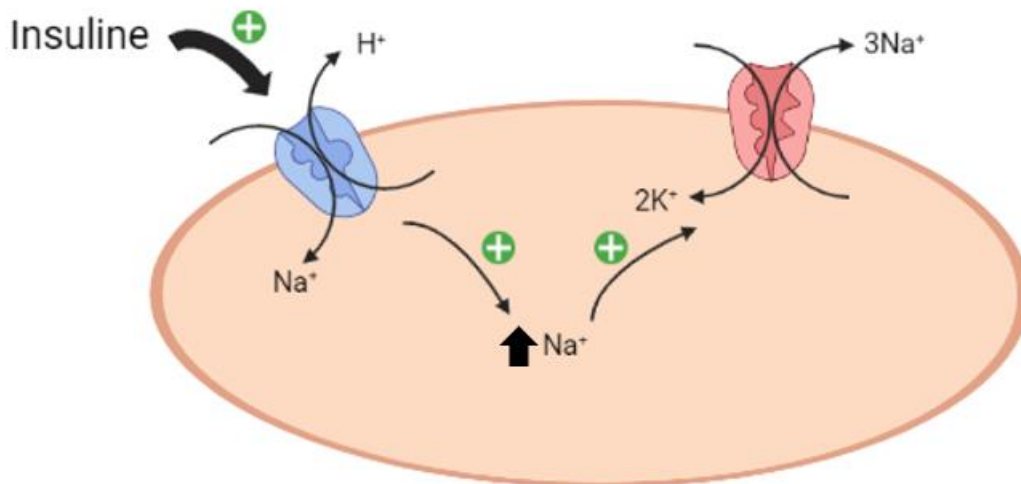


Figure 32: Schéma du fonctionnement de l'échangeur Na^+/H^+ et de la pompe Na^+/K^+ ATPase en présence d'insuline

Pour prévenir les hypoglycémies, l'insuline est associée avec du glucose. Mais une surveillance de la glycémie est indispensable pendant plusieurs heures après administration.

Les beta-2 mimétiques sont également un traitement reconnu mais moins utilisé.

L'activation des récepteurs beta-adrénergiques de type 2 (beta-2), par des agonistes beta 2, va permettre la production d'AMPc qui va potentialiser la pompe Na^+/K^+ ATPase [43] (Figure 33).

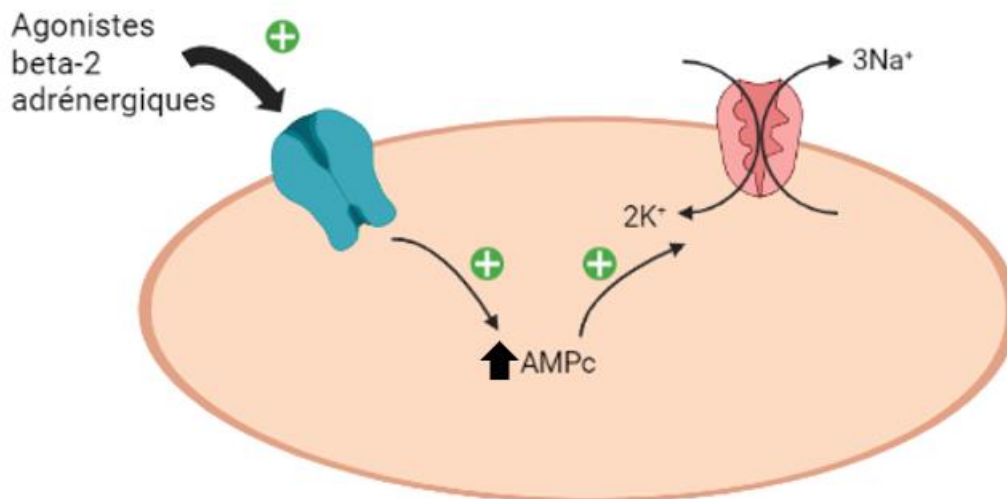


Figure 33: Schéma représentant l'action des agonistes beta-2 adrénergiques

Néanmoins, les beta-2 mimétiques étant moins efficaces que l'insuline, ils ne doivent pas être utilisés en monothérapie.

Il existe aussi les résines échangeuse d'ions, représentées par le Kayexalate®. Mais, dans les situations d'urgence, elles sont peu efficaces pour lutter contre l'hyperkaliémie.

Dans le cas de ces intoxications, ces traitements peuvent s'avérer inefficaces pour lutter contre l'hyperkaliémie. C'est une indication à l'utilisation des fragments d'anticorps Fab (Fragment Antigen Binding) anti-digoxine.

6.2.2 Calcémie

L'hypercalcémie peut provoquer une synergie d'action avec les hétérosides cardiotoniques [24,33]. En effet, elle a une action sur le myocarde et sur l'automatisme cardiaque, il faut donc la corriger.

Contrairement à l'hypercalcémie, l'hypocalcémie n'a pas besoin d'être corrigée car elle ne peut que limiter les effets toxiques.

6.2.3 Autres ions

Les anomalies du magnésium, du phosphore ou du sodium, susceptibles de potentialiser les troubles du rythme, doivent être corrigées [24,33].

6.3 Traitements symptomatiques

6.3.1 Remplissage

Les vomissements peuvent provoquer une déshydratation.

Les pertes hydriques doivent être compensées.

6.3.2 Atropine

C'est le traitement de première intention de la bradycardie.

L'administration se fait en intra-veineuse (IV) avec un bolus de 0,5 mg ou de 1 mg, renouvelable si besoin [24].

L'objectif est de maintenir une fréquence cardiaque au-dessus de 60 battements par minutes (bpm).

L'échec de ce traitement est un signe de gravité et peut présenter une indication de l'administration des fragments d'anticorps Fab anti-digoxine.

6.3.3 Antiarythmiques

Les antiarythmiques sont contre indiqués car ils potentialisent les troubles de la conduction [24].

6.4 Anticorps DigiFab®

6.4.1 Historique

Les fragments d'anticorps Fab antidigitaliques sont utilisés chez l'homme depuis 1976.

Les scientifiques Butler et Chen ont suggéré que des anticorps purifiés avec une importante affinité et spécificité pour la digoxine, pourraient être développés pour traiter les intoxications aux digitaliques chez l'homme.

En 1976, le premier cas de surdosage en digitalique, traité avec succès par fragments d'anticorps Fab anti-digoxine, est décrit [24].

Cette découverte a été une révolution dans la prise en charge de ce type d'intoxications, qui induisaient une mortalité élevée.

6.4.2 Fragments Fab

Pour arriver à produire des fragments Fab (Fragment Antigen Binding) anti-digitaliques il faut plusieurs étapes.

Cela commence par l'obtention des immunoglobulines G (IgG) polyvalentes, par injections répétées chez le mouton de digoxine ou de ses dérivés.

Pour rendre ces anticorps sûrs et efficaces chez l'homme, ils sont clivés par la papaïne (Figure 34).

Ceci permet la libération de 2 fragments Fab et d'un fragment Fc qui, lui, n'a pas de fonction de liaison à l'antigène et augmente le risque d'hypersensibilité.

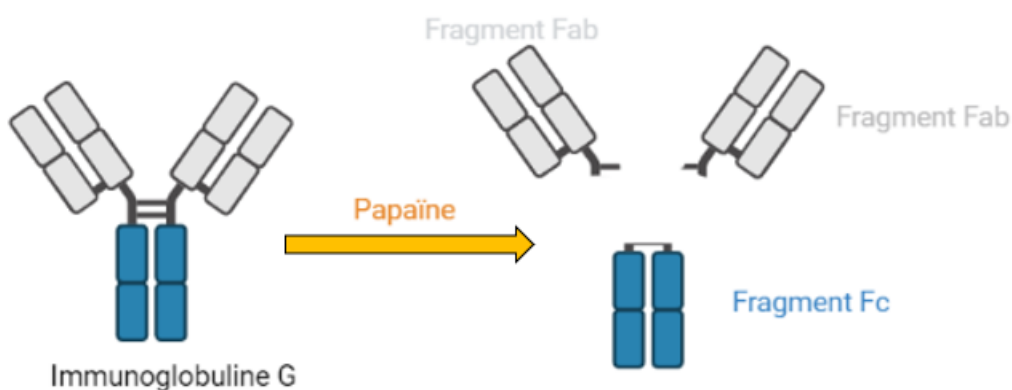


Figure 34: Schéma représentant l'action de la papaïne sur une immunoglobuline G

Les fragments Fab sont ensuite isolés et purifiés.

Les fragments Fab présentent par rapport à l'anticorps complet, un plus grand volume de distribution, un délai d'action plus rapide, des risques allergiques moindres et une élimination plus rapide.

Il s'agit de fragments Fab polyvalents, ce qui explique qu'ils puissent être utilisés dans les intoxications à divers hétérosides cardiotoniques.

6.4.3 Spécialités pharmaceutiques

Les spécialités pharmaceutiques disponibles sur le marché sont DigiBind® et DigiFab®.

DigiBind® est constitué de fragments Fab d'origine ovine produit par immunisation de la digoxine.

Alors que DigiFab® est également constitué de fragments Fab d'origine ovine mais produit par immunisation de la digoxindicarboxyméthylamine.

Si l'affinité de ces 2 spécialités pour la digoxine semble identique, il n'en est à priori pas de même pour les autres hétérosides cardiotoniques où l'affinité du DigiFab® est supérieure [44].

6.4.4 Mécanismes d'action

L'affinité des fragments d'anticorps Fab pour les hétérosides cardiotoniques est supérieure à celle des hétérosides cardiotoniques pour la pompe Na⁺/K⁺ ATPase.

C'est pourquoi, les fragments Fab lient la fraction libre de l'hétéroside cardiotonique dans l'espace extracellulaire, ce qui empêche sa fixation sur la pompe Na⁺/K⁺ ATPase.

Les hétérosides cardiotoniques, contenus dans l'espace intracellulaire, liés de manière réversible à la Na⁺/K⁺ ATPase diffusent ensuite, en suivant le gradient de concentration, vers l'espace extracellulaire, où ils seront alors neutralisés par les fragments Fab.

Cela aboutit à la formation de complexes Fab-hétérosides qui sont inactifs.

Cela permet de réduire les effets cardiotoxiques.

Les complexes Fab-hétérosides sont ensuite excrétés par les reins.

6.4.5 Indications

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

L'efficacité de ce traitement chez l'homme n'est plus discutée. Ses effets sont rapides, la réversibilité des signes cliniques est obtenue dans l'heure et les anomalies de l'ECG et l'hyperkaliémie sont corrigées en 1 à 4 heures [24].

6.4.6 Pharmacocinétique

En cas de fonction rénale normale, c'est-à-dire avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) supérieur à 80-90 mL/min.

Le volume de distribution (Vd) est égal à 0,4 L/kg.

Le temps de demi-vie est compris entre 14h et 30 h.

La clairance totale est comprise entre 0,17 et 0,52 mL/min.

6.4.7 Posologie

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

Le protocole d'administration des doses d'antidote dépend de critères précis, en rapport avec les signes cliniques et hémodynamiques exprimés par les patients.

Dans les intoxications à digitaliques, la quantité de fragments d'anticorps Fab à donner est déterminée par calcul, à partir de la dose supposée ingérée ou de la concentration plasmatique en digitalique. En fonction des symptômes, il sera décidé d'une stratégie de neutralisation totale (équimolaire) ou partielle (semi-molaire) de la quantité de digoxine dosée.

Mais dans les intoxications aux hétérosides cardiotoniques issus des animaux ou des plantes, il n'est pas possible de déterminer la dose supposée ingérée et la concentration plasmatique n'est pas un dosage facilement accessible. Donc dans ces intoxications, la quantité d'antidote ne peut être calculée, c'est pourquoi les posologies proposées sont 20 flacons, soit 800mg. Ce qui correspond à la posologie recommandée en cas d'ingestion aiguë d'une quantité inconnue de digitaliques, d'après les caractéristiques du produit.

Cependant dans la littérature, il a été recommandé 30 flacons, soit 1200mg à renouveler si besoin. En effet, 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 [41,44,45].

6.4.8 Conservation et administration

Les fragments d'anticorps Fab doivent être conservés 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.

6.4.9 Effets indésirables

Les effets indésirables sont peu fréquents et généralement modérés.

Comme pour 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.

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.

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

Par ailleurs, peuvent survenir des troubles gastro-intestinaux, avec des nausées, des vomissements, des diarrhées, une constipation ou une distension abdominale.

6.4.10 Coût et stock

Le CHT de Nouméa est le seul établissement de Nouvelle-Calédonie à avoir en stock du DigiFab®.

La pharmacie du CHT possède un stock destiné à couvrir les besoins de l'ensemble du territoire. Elle dispose d'environ 30 flacons en stock, le minimum à avoir étant de 20 flacons.

Les flacons sont délivrés sur demande, il n'y a aucune dotation dans les services. Une astreinte pharmaceutique est présente la nuit sur le CHT pour pallier aux différentes demandes.

Un flacon coûte 158 000 Francs Pacifique, donc environ 1350 euros, en Nouvelle-Calédonie. Ce prix est relativement similaire en France métropolitaine, car au CHU de Grenoble, un flacon coûte 1313 euros.

Tous les établissements de santé ne peuvent pas avoir du DigiFab® en stock, en raison de son coût élevé, de sa rareté d'utilisation, de son délai de péremption court et de sa conservation au froid et l'abri de la lumière.

7 Place des anticorps DigiFab® dans l'intoxication au crabe de cocotier

Les fragments d'anticorps Fab sont le traitement de référence dans l'intoxication aux digitaliques.

Mais ils ont déjà été utilisés, dans des empoisonnements cardiaques aux cardénolides et dans le traitement d'intoxications par des plantes appartenant à la famille des *Apocynaceae*.

En effet, lors des intoxications par le laurier jaune et le laurier rose en Asie du Sud-Est, les fragments d'anticorps Fab ont été utilisés avec succès [33,46,47]. Le laurier jaune contient comme cardénolides la nériifoline, la thévétine A, la thévétine B. Le laurier rose contient, lui, de l'oléandrine.

De plus, des études in vitro, ont montré que le Digibind® peut lier l'oléandrine, réduisant ainsi la concentration d'oléandrine libre, qui est pharmacologiquement active [34].

A la vue de ces succès thérapeutiques, l'hypothèse de l'utilisation des fragments d'anticorps Fab a été émise dans le cadre de l'intoxication au crabe de cocotier.

La première utilisation des fragments d'anticorps Fab pour traiter l'intoxication au crabe de cocotier a été effectuée au CHT Gaston Bourret, à Nouméa en 2011 [48].

Il s'agissait d'une patiente de 63 ans avec des antécédents cardiovasculaires et métaboliques. Elle a présenté un bloc auriculo-ventriculaire (BAV 1) de type 1 et plusieurs pauses auriculaires.

C'est pourquoi, elle a reçu en IV, 760 mg de fragments Fab. Peu de temps après, son ECG est presque revenu à la normale, avec juste la présence d'un léger BAV de type 1 mais plus aucune pause auriculaire.

L'état de la patiente n'a fait que s'améliorer jusqu'à sa sortie.

Cette utilisation a démontré l'efficacité des fragments d'anticorps Fab dans le cadre de l'intoxication au crabe de cocotier, s'accompagnant de troubles de la conduction cardiaque mettant en jeu le pronostic vital.

Dans cette étude [48], des dosages de nériifoline avaient été faits à différent temps, avant et après injection des fragments d'anticorps Fab.

L'équipe du CHT a remarqué que la concentration de nériifoline a augmenté après la perfusion de fragments d'anticorps Fab. Ceci est en cohérence avec ce qui est retrouvé dans les intoxications à la digoxine.

En effet, lors d'une intoxication à la digoxine, il est établi qu'il y a une augmentation, de 10 à 30 fois, de la concentration sérique totale en digoxine après administration de fragments Fab. Ceci est dû au fait que le dosage biologique de la digoxine ne différencie pas la forme libre de la forme complexée aux fragments Fab [24]. Donc comme la liaison des fragments d'anticorps Fab à la forme libre plasmatique entraîne le déplacement de la forme intracellulaire vers l'espace extracellulaire, selon le gradient de concentration, il y a plus de digoxine dans l'espace extracellulaire, mais moins de formes libres et plus de formes liées aux anticorps.

C'est pourquoi, après l'injection des fragments d'anticorps Fab, le dosage de la digoxine n'est pas indiqué pour suivre l'évolution de l'intoxication. Il en va de même lors de l'intoxication au crabe de cocotier concernant le dosage de la nériifoline.

Matériel et méthodes

1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective et prospective réalisée au Centre Hospitalier Territorial (CHT) Gaston Bourret sur une durée de 6 ans. Cette étude fait suite à celle de Claude MAILLAUD, réalisée aussi au CHT, qui couvrait la période 2008-2015.

2 Patients et données

Le recueil de données s'étend de janvier 2016 à avril 2022.

Les patients inclus sont ceux pris en charge au CHT Gaston Bourret, avec une prise en charge initiale par le SAMU.

3 Définition de l'intoxication

L'intoxication au crabe de cocotier est définie par la survenue dans les 12h suivant la consommation du crustacé de signes cliniques digestifs à types de nausées, vomissements, diarrhées, ainsi que de troubles cardiaques [32].

Il y a dans un premier temps, la suspicion clinique puis, la confirmation toxicologique est obtenue à posteriori par la recherche et le dosage des cardénolides : nériifoline, cerbérine, cerbérigénine et déacetyltanghinine.

4 Recueil de données

Les données recueillies sont issues des dossiers cliniques des patients, informatisées dans le logiciel DxCare® du CHT Gaston Bourret.

Chaque dossier inclus a été étudié et une grille préétablie a été remplie à partir des informations recueillies :

- Sur le patient : sexe, âge, antécédents, traitement en cours.
- Sur l'intoxication : date de survenue, symptômes initiaux, évolution du patient, lieux de capture des crabes, parties des crabes consommées.
- Sur la prise en charge : prise en charge initiale et secondaire, administration d'antidote, durée de l'hospitalisation, données biologiques, dosages des cardénolides.

5 Analyse et traitement des données

Les données recueillies ont été anonymement saisies puis traitées avec le logiciel « Excel® » sur Windows® afin de faire une analyse statistique et des comparaisons.

Les tableaux et les graphiques ont été édités à partir du logiciel « Excel® » sur ordinateur.

Résultats

1 Données générales

De Janvier 2016 à avril 2022, 14 cas d'intoxications ont été répertoriés au CHT Gaston Bourret et aucun décès n'a été à déplorer.

Dans les 14 cas d'intoxications, le sex-ratio est de 8 femmes pour 6 hommes.

L'âge moyen des patients est de 55,8 ans, l'âge médian est de 60 ans, avec des extrêmes allant de 23 ans à 77 ans.

2 Données cliniques

2.1 Symptomatologie digestive

Les premiers signes cliniques de l'intoxication sont les signes digestifs.

En effet, les nausées et vomissements sont retrouvés chez tous les patients de l'étude. Ils peuvent être accompagnés de diarrhées pour 6 cas, ou bien d'asthénie, ou de céphalées dans 5 cas.

Ces premiers signes cliniques apparaissent en moyenne dans un délai inférieur à 5h post ingestion.

Lorsque les signes digestifs sont les seuls signes cliniques, ils cèdent en moins de 24h avec ou sans traitement symptomatique.

2.2 Symptomatologie cardiaque

Les signes cardiaques sont présents dans 11 cas et apparaissent quelques heures après les signes digestifs.

La manifestation la plus courante est la bradycardie, comprise entre 38 et 50 battements par minute (bpm) pour 9 cas.

Pour un autre cas, il a été observé un Bloc Auriculo-Ventriculaire de type 1 (BAV 1) non symptomatique, sans bradycardie. Et pour un autre patient, il a été observé sur l'ECG, par moments, un élargissement du QRS à type de bloc de branche droite (BBD) sans bradycardie.

Pour 2 patients avec une bradycardie, des anomalies supplémentaires, ont été observées sur l'ECG, il y a eu une disparition de l'onde P et un sous-décalage du segment ST associé à un QT court, qui correspond à la cupule digitalique.

3 Données biologiques

Un bilan complet a été effectué chez tous les patients qui arrivaient aux urgences pour suspicion d'intoxication au crabe de cocotier, il comprenait :

- Ionogramme : surtout la kaliémie.
- Calcémie.
- Urée/créatinine sanguine : évaluation de la fonction rénale.
- Gaz du sang et lactates : évaluation de l'acidose métabolique.
- Numérations Formule Sanguine (NFS).

Ces paramètres permettent d'interpréter la kaliémie et donc d'évaluer la gravité de l'intoxication.

Tous les paramètres biologiques évalués pour les différents patients se situaient dans les intervalles de référence, sauf la kaliémie qui pouvait différer.

En effet, elle a été évaluée chez tous les patients de l'étude. Il est retrouvé une hyperkaliémie chez 4 patients, avec une moyenne à 6,15 mmol/L et des valeurs allant de 5,1 mmol/L à 8,0 mmol/L. Chez ces 4 patients qui ont présentés une hyperkaliémie, 3 ont fait une forme grave de l'intoxication au crabe de cocotier, qui a nécessité l'utilisation de fragments d'anticorps Fab antidigoxine.

La kaliémie se situe dans l'intervalle de référence pour les autres patients (3,5-4,5 mmol/L).

Pour ces 4 patients, des traitements ont été mis en place. Pour 1 patient, le traitement avec l'association insuline/glucose a été efficace mais pour les autres, il a fallu l'utilisation des anticorps DigiFab®.

Le bilan biologique des patients a été répété jusqu'à sa normalisation, ce qui pouvait permettre la sortie des patients.

4 Données toxicologiques

4.1 Répartition géographique

Les 14 cas d'intoxication rapportés sont issus d'ingestion de crabes capturés dans les Iles Loyauté (Ouvéa, Lifou, Tige et Maré). Ce sont les îles entourées en rouge sur la carte de la Nouvelle-Calédonie (Figure 35).

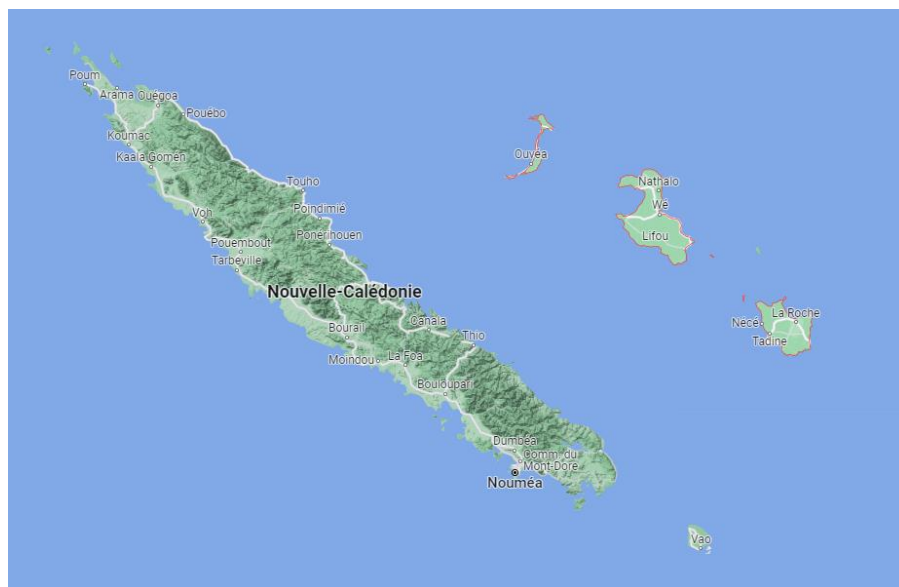


Figure 35: Carte de Nouvelle-Calédonie d'après Googlemaps

Il est retrouvé 5 cas à Lifou, 4 cas à Ouvéa, 3 cas à Tige, 1 cas à Maré et un cas non renseigné (Figure 36).

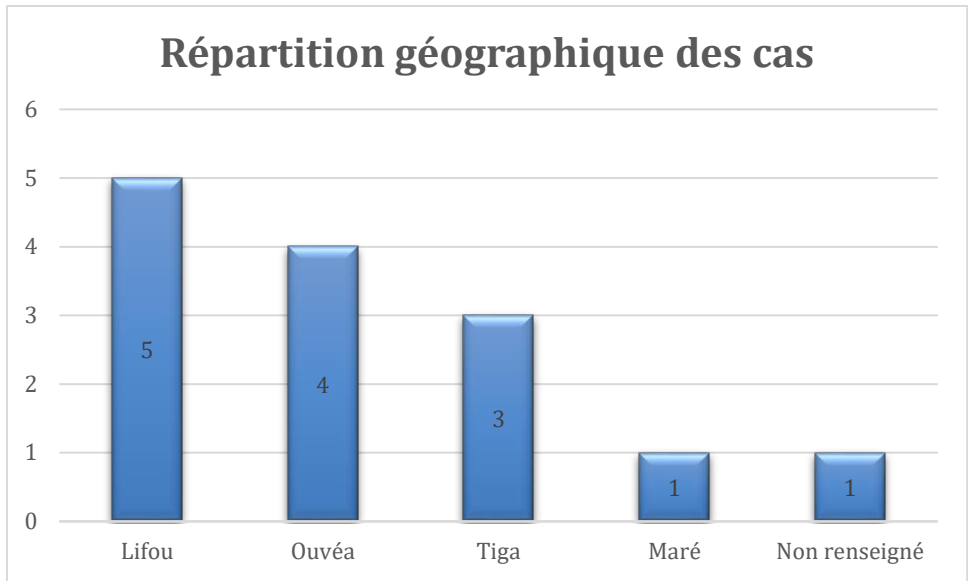


Figure 36: Répartition géographique du lieu de capture des crabes

4.2 Répartition mensuelle

Selon les populations locales, les intoxications seraient limitées, dans l'année, à l'été austral (entre décembre et mai). Dans l'étude, seulement 8 intoxications ont eu lieu pendant cette période, les 6 autres ont eu lieu en dehors de cette période (Figure 37).

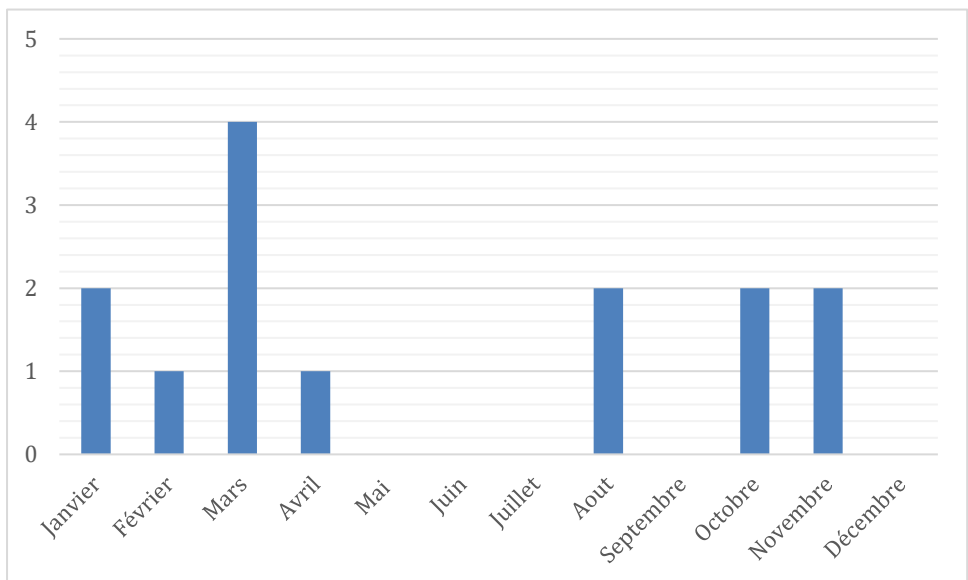


Figure 37: Répartition mensuelle des intoxications au crabe de cocotier

4.3 Dosages des cardénolides

Sur les 14 patients, 12 ont eu des dosages sanguins à la recherche des cardénolides de *Cerbera manghas* et 9 patients ont eu des dosages urinaires.

Les concentrations sanguines de nériifoline sont en moyenne de 3,9 ng/mL, avec une médiane à 0,3 ng/mL.

Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité clinique et les concentrations sanguines de nériifoline.

En effet, un patient avec une bradycardie à 41 bpm avait une concentration sanguine mesurée de nériifoline à 0,12 ng/mL et une concentration urinaire inférieure à 0,1 ng/mL.

Une autre patiente avait une concentration sanguine de nériifoline à 6,4 ng/mL et une concentration urinaire à 6,3 ng/mL et elle ne présentait comme signes cliniques que des signes digestifs bénins.

Il n'y a pas non plus de corrélation entre l'hyperkaliémie et les concentrations sanguines de nériifoline.

En effet, pour un patient avec une kaliémie à 8,0 mmol/L, il présentait une concentration sanguine de nériifoline inférieure à 0,1 ng/mL et une concentration urinaire à 0,1 ng/mL.

Pour un autre patient avec une concentration sanguine de nériifoline à 6,4 ng/mL et une concentration urinaire à 6,3 ng/mL, sa kaliémie était à 3,9 mmol/L c'est-à-dire dans l'intervalle de référence.

Les autres cardénolides : la cerbérine, la cerbérigénine et la désacétyltanghinine, mis en évidence dans le noyau du fruit de *Cerbera manghas* et dans le tractus digestif de *Birgus latro* L., n'ont pas été détectés dans les prélèvements sanguins des patients intoxiqués.

Cependant, dans 3 prélèvements urinaires, il est retrouvé la présence de la désacétyltanghinine à des concentrations faibles (0,15 ng/mL, 0,29 ng/mL, 0,11 ng/mL).

4.4 Consommation du crabe

Le crabe peut être mangé en entier par une personne ou partagé entre différents convives.

Dans notre étude, 8 patients ont partagé un crabe et une patiente a mangé 2 crabes à elle seule.

Il y a différentes parties qui peuvent être consommées dans le crabe de cocotier. Le crabe peut être consommé en entier, on peut juste manger les pinces ou le céphalothorax.

Dans l'étude, 2 patients n'ont mangé que les pinces du crabe, 2 n'ont mangé que le céphalothorax, 6 ont mangé le crabe entier et 4 cas sont non documentés (Figure 38).

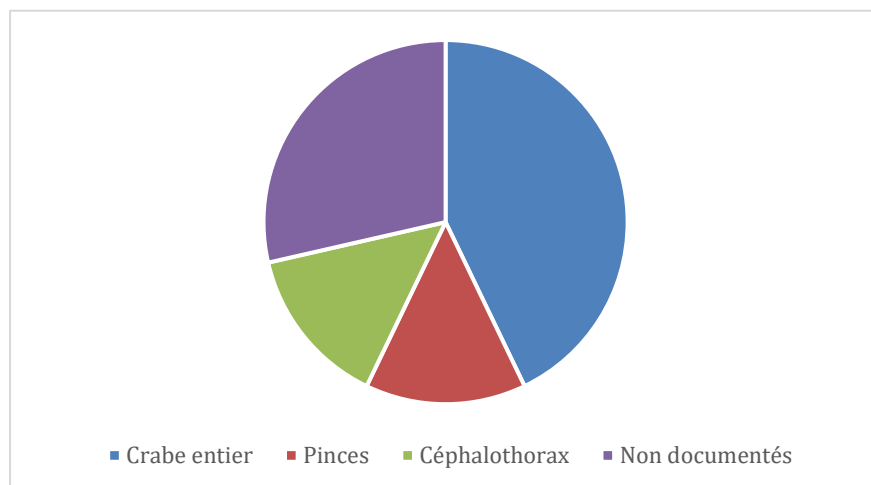


Figure 38: Répartition des différentes parties consommées du crabe

Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité clinique et la partie du crabe consommée.

En effet, un patient qui avait consommé un crabe entier, présentait une bradycardie à 38 bpm persistante qui a nécessité l'utilisation des anticorps DigiFab®.

Un autre patient qui avait aussi consommé un crabe entier, présentait seulement des signes digestifs à types de vomissements associés à une bradycardie prise en charge par atropine.

5 Données thérapeutiques

5.1 Prise en charge hospitalière des intoxications

Les patients se présentent aux urgences du CHT ou dans les dispensaires médicaux, pour des troubles digestifs dans les heures qui suivent l'ingestion du crabe de cocotier.

A l'admission du patient des examens lui sont effectués comprenant :

- Un bilan biologique avec NFS, ionogramme, urée/créatinine sanguine, gaz du sang et lactates.
- Un examen clinique.
- Un ECG à la recherche de troubles du rythme cardiaque afin d'évaluer la gravité de l'intoxication.

Si les patients présentent seulement des signes digestifs, associés à un bilan biologique normal et à un ECG normal, il est recommandé une surveillance de ces différents paramètres et s'il n'y a pas d'évolution au bout de 24h, la décision de la sortie du patient peut être prise.

S'il y a présence d'une hyperkaliémie, le traitement de première intention est l'association insuline/glucose.

Dans le cas de cette intoxication, si l'hyperkaliémie persiste, l'antidote DigiFab® peut être une indication. Dans cette étude, il n'y a eu qu'un seul patient qui a présenté des troubles digestifs et une hyperkaliémie sans signes cardio-vasculaires, cette hyperkaliémie s'est résolue après l'administration d'insuline et de glucose.

Si les patients présentent une bradycardie, le traitement de premier choix sera d'administrer de l'atropine IV, ce qui a été fait pour les 9 patients qui présentaient une bradycardie.

L'atropine s'est montrée efficace dans la résolution de la bradycardie dans 6 cas et inefficace dans 3 cas. Pour un patient, la bradycardie était accompagnée de troubles visibles sur l'ECG avec disparition de l'onde P et pour un autre, de la présence sur l'ECG de la cupule digitalique.

Pour ces 3 derniers cas, la persistance des troubles cardiaques et de l'hyperkaliémie ont été des indications, pour administrer l'antidote DigiFab® avec 10 flacons, soit 400 mg, dans un premier temps.

Pour 2 patients, les troubles du rythme se sont résolus mais pour un autre, les troubles du rythme ont persisté et il a été nécessaire d'administrer de nouveau 10 flacons, soit de nouveau 400mg, de DigiFab®.

Pour les patients présentant d'autres troubles cardiaques, par exemple, un BAV 1 non symptomatique sans bradycardie ou un élargissement du QRS à type de BBD, les patients n'ont eu besoin que d'une surveillance et aucun traitement n'a été mis en place.

5.2 Services et durée d'hospitalisation

8 patients ont été hospitalisés en service de réanimation ou dans le service de soins intensifs.

6 patients avec des signes cliniques modérés ont été gardés sous surveillance aux urgences ou transférés en UHCD (Unité d'Hospitalisation de Courte Durée).

Il n'y a eu aucun décès, ni aucune séquelle des suites des intoxications au crabe de cocotier durant la période de l'étude.

La durée d'hospitalisation moyenne est de 1,65 jours avec une médiane de 1 jour. Cette médiane correspond à des patients qui n'ont eu que des signes digestifs et des patients qui ont présenté une bradycardie, efficacement traitée par administration d'atropine. Ces patients ont bénéficié d'une surveillance de 24h pendant leur hospitalisation.

Les patients qui ont présenté une bradycardie persistante et qui ont dû bénéficier de l'administration de l'antidote DigiFab®, sont restés en moyenne 3 jours en hospitalisation.

5.3 Comorbidités et antécédents

L'existence chez les victimes d'antécédents tels qu'un âge avancé, une insuffisance rénale, un diabète, une pathologie cardio-vasculaire, a été associée aux intoxications graves. En effet, dans l'étude, les patients qui ont présenté les formes les plus graves, avec administration d'antidote DigiFab®, sont les patients qui avaient le plus de comorbidités associées.

Effectivement, une patiente qui a reçu l'antidote DigiFab® avait comme antécédent un diabète, une hypertension artérielle (HTA), un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), des antécédents de crise de goutte, une dyslipidémie, une athérosclérose coronaire, un asthme et une obésité avec un IMC supérieur à 30 (IMC normal compris entre 18,5 et 25, obésité à partir d'un IMC égal à 30).

Une autre patiente avait fait un infarctus du myocarde (IDM) en 2008, avait une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) à 40% (valeurs normales de 60-70%), associé à une amyotrophie des membres inférieurs.

Un autre patient avait une hypertension artérielle (HTA) sévère et un diabète de type 2.

A l'inverse, les autres patients de l'étude, n'avaient pas d'antécédents, sauf un patient qui présentait une HTA sous traitement et une patiente qui souffrait d'hypothyroïdie.

6 Observations cliniques

6.1 Cas n°1

14/03/2016

Un patient de 74 ans qui a mangé un crabe de cocotier le 11/03 à 19h30 consulte au dispensaire de Maré dans la nuit du 11/03 pour asthénie, diarrhées et vomissements.

L'ECG montre alors une bradycardie sinusale à 40 bpm, bien tolérée sur le plan tensionnel.

Le bilan réalisé à son entrée montre une kaliémie à 5.1 mmol/L.

Au dispensaire, à la vue de sa bradycardie, de l'atropine IV est administrée à deux reprises, mais la bradycardie persiste.

Devant la persistance de la bradycardie, le patient est transféré vers le CHT par le SMUR (Structures Mobiles d'Urgence et de Réanimation), lors du transport le patient reçoit 750 mg IV de DigiFab®.

Le patient est conscient, orienté, non algique et ne présente pas de symptomatologie abdominale. L'auscultation cardiopulmonaire est normale.

Une surveillance simple est mise en place sans administration de nouvelle dose de DigiFab®.

L'évolution du patient est favorable à J2 et va permettre la sortie du patient.

6.2 Cas n°2

21/03/2016

Un patient de 72 ans se présente avec des antécédents de fibrillation auriculaire correctement anticoagulé, et d'hypertension artérielle. Son traitement au long cours comprend Aliskiren (Rasilez®), Acébutolol (Sectral®), Warfarine (Coumadine®), Chlorure de potassium (Kaléorid®), Urapidil (Eupressyl®). Il dit avoir mangé le 20/03/2016, midi et soir, du crabe de cocotier provenant de Tiga, préparé par un mélanésien, en même temps que son épouse.

Après l'ingestion du repas du soir, vers 1h00 il présente un toxidrome avec des douleurs abdominales, un épisode de vomissements très violent, brutal, et des phénomènes de diarrhées. Il souligne une lipothymie à son lever.

Compte tenu de sa bradycardie à 60 bpm, due à la prise de bêtabloquants, il est surveillé dans ce contexte à l'UHCD.

Sa surveillance hémodynamique va révéler des phénomènes de ralentissement de la fibrillation auriculaire autour de 40 bpm, motivant la prolongation de son hospitalisation jusqu'au 23/03/2016, sans reprise de bêtabloquant.

Le 23/03/2016, la fréquence cardiaque du patient est stable, autour de 60 bpm. Sa tension est à 180/90 mmHg sans traitement hypotenseur, son INR est stable à 2,8,

son bilan biologique est normal, sa kaliémie est à 4,0 mmol/L sans supplémentation. La sortie peut être décidée.

6.3 Cas n°3

21/03/2016

Une patiente de 74 ans, épouse du cas n°2, admise aux urgences le 21/03 pour suspicion d'intoxication alimentaire au crabe de cocotier.

Il s'agit d'une patiente sans antécédents particuliers, sportive, ne prenant aucun traitement de fond.

Elle a consommé, lors du déjeuner et du dîner du 20/03 avec son époux, du crabe de cocotier.

Ce crabe de cocotier proviendrait probablement de Tiga. Le couple a consommé une partie du céphalothorax, affirmant avoir éliminé la partie potentiellement toxique.

Le dîner s'est déroulé vers 20h le 20/03. Il est suivi vers 01h00 du matin par l'apparition brutale de vomissements et de diarrhées profuses, associés à une asthénie profonde.

L'ECG montre une bradycardie sinusale à 40 bpm avec absence de bloc sinoauriculaire. De l'atropine 1mg IV est administrée à la patiente et a pour effet une amélioration de l'état hémodynamique.

Une hospitalisation de principe en service de réanimation pour surveillance monitorée et administration d'atropine à la demande est décidée. La patiente ne présente pas d'indication pour l'administration de l'antidote.

Au cours des 24 heures suivantes, il a fallu des administrations à 4 reprises de 0,5 mg IV d'atropine pour traiter une bradycardie sinusale inférieure à 45 bpm, bien tolérée sur le plan hémodynamique.

Le 22/03 la patiente présente une fréquence cardiaque à 70 bpm, une tension artérielle à 100/35 mmHg, un ECG normal, un bilan biologique standard dans les valeurs de référence. La sortie à domicile est décidée le 23/03.

6.4 Cas n°4

22/04/2017

Un patient de 69 ans dit avoir mangé lors de son dîner un crabe de cocotier qu'il a lui-même préparé : les pinces et le céphalothorax. Dans la nuit des troubles digestifs apparaissent avec des nausées sans vomissement et des diarrhées.

Il se présente aux urgences de la clinique Magnin (Nouméa). Un bilan d'entrée est réalisé, le patient est stable sur le plan hémodynamique mais sur l'ECG, par moment, il y a un élargissement du QRS à type de BBD (Bloc de Branche Droit) complet avec un QRS à 140 secondes. Le bilan biologique est normal.

Le patient est transféré aux Urgences et Soins Intensifs de Cardiologie (USIC) pour avoir une surveillance scopée. A l'arrivée, le patient ne présente pas d'anomalie au scope ni d'instabilité hémodynamique. Les médecins font venir l'antidote qu'ils n'utiliseront qu'en cas de nécessité.

Le lendemain, le patient ne présente plus de signes digestifs, ni d'anomalie au scope et la sortie du patient est donc décidée.

Le retour à domicile s'effectue avec un suivi par son médecin traitant et un cardiologue.

6.5 Cas n°5

27/10/2019

Une patiente de 23 ans, fille du cas n°6, se présente au Centre Médico-Social (CMS) de We à Lifou et précise avoir mangé un premier repas de crabe de cocotier le 25/10/2019 ; puis les restes de ce repas ont été réchauffés pour être consommés pendant 2 jours. Elle consulte au dispensaire de We (Lifou) le 27/10/2019, les médecins observent des nausées, des vomissements, une diarrhée glairo-sanglante, une bradycardie sinusale à 50 bpm. Devant la bradycardie, une évacuation sanitaire (évacuation sanitaire) sur le CHT est décidée.

La patiente est admise en service de réanimation, il lui est administré de l'atropine IV 0,5mg pour sa bradycardie.

Le retour à domicile est décidé le 28/10/2019, devant la normalité des examens électrocardiographiques et biologiques.

6.6 Cas n°6

27/10/2019

Une patiente de 54 ans, mère du cas n°5, précise avoir mangé un premier repas de crabe de cocotier le 25/10/2019 ; puis ce repas a été réchauffé tous les jours pendant 2 jours. Elle consulte au CMS de We (Lifou) le 27/10/2019. Les médecins observent des nausées, des vomissements, une diarrhée glairo-sanglante, une bradycardie sinusale à 45 bpm. Devant la bradycardie, une évasan sur le CHT est décidée.

La patiente est admise en service de réanimation, il lui est administré de l'atropine IV 0,5mg afin de traiter la bradycardie. Une surveillance avec un ECG et un bilan biologique est entrepris par la suite.

Le retour à domicile est décidé le 29/10/2019, devant la normalité des examens électrocardiographiques et biologiques.

6.7 Cas n°7

14/11/2019

Un patient de 28 ans, le compagnon du cas n°8, a mangé vers 12h un crabe de cocotier en entier. Vers 16h des signes digestifs apparaissent. C'est pourquoi, il se présente au dispensaire d'Ouvéa.

A son arrivée, le patient présente une bradycardie jusqu'à 41 bpm. Cette bradycardie est prise en charge par de l'atropine IV 0,5mg.

A la vue de la bradycardie, une évasan vers le CHT est décidée.

A l'arrivée, l'ECG et le bilan biologique sont normaux, le potassium est à 3.7 mmol/L

Une surveillance de 24h avec bilan biologique et ECG est entreprise.

Le patient présente un bilan biologique dans les valeurs de référence et une absence de récurrence de la bradycardie, sa sortie est donc décidée.

6.8 Cas n°8

14/11/2019

Une patiente de 28 ans, la compagne du cas n°7, dit avoir mangé vers 12h un crabe de cocotier en entier. Vers 16h, elle présente des signes digestifs et se rend au dispensaire d'Ouvéa.

L'examen clinique initial est rassurant mais, sur l'électrocardiogramme, il y a apparition d'un BAV 1 non symptomatique, sans bradycardie.

La patiente est enceinte de 26 semaines d'aménorrhées. La sage-femme d'Ouvéa fait un monitoring et un contrôle. Les résultats de ces examens sont sans particularité.

Une évacuation vers le CHT est décidée. A l'arrivée, la patiente présente une hémodynamique stable, des bruits du cœur réguliers et une absence de souffle. Son abdomen est souple, dépressible et indolore. L'électrocardiogramme montre un BAV 1, le reste de l'examen est sans particularité, le bilan biologique étant normal.

6.9 Cas n°9

20/01/2020

Au cours d'un séjour à Tiga, un patient de 65 ans dit avoir consommé le 20/01/2020 à midi un crabe de cocotier, uniquement les pinces.

Il présente dans l'après-midi, une altération de l'état général avec faiblesse, suivie d'importantes nausées. Il est transféré par le SMUR depuis Tiga vers le CHT pour suspicion d'intoxication au crabe de cocotier.

Il est transféré en service de réanimation devant la survenue d'une bradycardie à 40 bpm aux urgences, faisant craindre une forme cardiaque de l'intoxication au crabe des cocotiers.

A son arrivée dans le service, le patient ne présente aucune défaillance, ni clinique, ni biologique. Il reste discrètement nauséux et sa lactatémie est à 1,3 mmol/L (valeur normale < 1,8 mmol/L). Les autres examens sont normaux, notamment l'ECG.

L'évolution est favorable à J1 le 21/01/2020, le patient sort accompagné de sa famille dans l'après-midi.

6.10 Cas n°10

30/01/2021

Une patiente de 77 ans originaire de Lifou qui réside à Nouméa, déclare en arrivant au CMS avoir mangé durant ces vacances à Lifou, 2 crabes de cocotier, seule. Dans la nuit, elle a rapidement présenté des maux de ventre et des vomissements sans diarrhée.

Elle est amenée au CMS de We à Lifou par sa fille. A son arrivée les médecins constatent des troubles conductifs variables de novo, responsables d'une bradycardie à 45-50 bpm bien tolérée sur tous les plans, associés à une hyperkaliémie à 6.1mmol/L.

Devant la présence de signes cardiaques d'intoxication aux cardénolides, elle bénéficie en urgence d'un traitement médical de son hyperkaliémie avec un protocole insuline/glucose.

Elle est évacuée vers le CHT par le SMUR.

Après discussion entre les urgentistes et les réanimateurs, la patiente bénéficie durant son transport d'une première injection IV de 10 flacons de DigiFab®. Cette injection peut être renouvelée si besoin, en cas de persistance des troubles conductifs.

Après la 1^{ère} dose, une modification du tracé de l'ECG avec une résolution partielle de la bradycardie et un rythme régulier à 90-100 bpm sont observés.

La patiente est admise en service de réanimation, elle est stable sur le plan neurologique, hémodynamique et respiratoire.

En revanche, il persiste des troubles conductifs variant dans le temps avec une alternance entre un Bloc Auriculo-Ventriculaire de type 1 (BAV 1) et possiblement un BAV 3. Elle bénéficie donc d'un remplissage vasculaire et d'une deuxième dose de 10 flacons IV de DigiFab® devant ces BAV de novo.

L'évolution sera ensuite favorable, avec une reprise de diurèse spontanée, une stabilisation hémodynamique, notamment rythmique. Il persiste une hyperkaliémie sur l'insuffisance rénale aiguë qui retarde sa sortie.

La patiente est sortante le 02/02/2021 vers le Service Médecine Polyvalente d'Urgence (SMPU) devant une fonction rénale revenue à son équilibre antérieur (créatininémie = 120 μ mol/L), une normokaliémie et un ECG normal.

6.11 Cas n°11

19/08/2021

Une patiente de 48 ans se présente aux Urgences et précise avoir mangé, le 19/08/2021 vers 13h30, un crabe de cocotier, peut-être mal préparé et ramené d'Ouvéa par son beau-frère. Elle précise avoir des antécédents relatifs à une hypothyroïdie. Deux heures après l'ingestion, elle a présenté une asthénie, des vomissements profus, suivis d'épisodes de diarrhées. La sœur de cette patiente présente les mêmes symptômes, il s'agit du cas n°12.

Aux Urgences, elle présente un bon état hémodynamique avec un abdomen souple, dépressible et indolore. L'auscultation cardiopulmonaire est normale. Elle conserve un bon état général. Elle ne présente pas de critère de gravité.

L'électrocardiogramme inscrit un rythme sinusal, des QRS fins, sans signe d'hyperkaliémie.

La Direction des Affaires Sanitaires et Sociales (DASS) est informée de l'intoxication par le crabe de cocotier.

Le bilan biologique est rassurant.

La patiente est hospitalisée en UHCD pour surveillance scopée.

Le 20/08/2021 au matin, la patiente est consciente, asymptomatique. Elle n'a pas de trouble hémodynamique.

La sortie est autorisée sans traitement particulier.

6.12 Cas n°12

19/08/2021

Une patiente de 53 ans se présente aux Urgences et explique avoir mangé un crabe de cocotier, ramené d'Ouvéa par son mari. Elle a présenté par la suite des vomissements et des selles liquides (3 selles).

À noter que sa sœur a également mangé le crabe et présente également des signes digestifs. Il s'agit du cas n°11.

Le résultat de l'examen clinique confirme qu'il s'agit d'une patiente eupnéique, sans hypotension, avec un abdomen souple, dépressible et indolore. Elle est bien orientée.

L'électrocardiogramme inscrit un rythme sinusal régulier à 87 bpm, sans trouble conducteur ni trouble de la repolarisation.

Un signalement est fait auprès de la DASS concernant cette intoxication au crabe de cocotier.

Le bilan biologique révèle les leucocytes à 12,41 G/L dont des polynucléaires neutrophiles à 9.79 G/l, une hémoglobine à 15,8 g/dL, pas de troubles ioniques, une réserve alcaline normale, une créatinine à 80 µmol/L et un bilan hépatique dans les valeurs de référence. La gazométrie artérielle est normale et les lactates sont à 1,1 mmol/L (valeur normale < 1,8 mmol/L).

La patiente est hospitalisée en UHCD pour surveillance.

Le 20/08/2021 au matin, la patiente est asymptomatique, elle ne présente pas de trouble hémodynamique.

La sortie est donc autorisée sans traitement particulier.

6.13 Cas n°13

08/02/2022

Un patient de 42 ans se présente aux Urgences et précise avoir mangé vers 19h un crabe de cocotier préparé par ses soins. Il dit ne pas avoir mangé la partie céphalothoracique mais avoir bu le bouillon de cuisson.

Dans les 10 min qui suivent le repas, le patient présente des vomissements sans douleurs abdominales, depuis il ne vomit plus.

A son arrivée, le patient a un bilan complet, sur l'ECG il n'y a pas de trouble de la conduction, ni de la repolarisation. Le bilan biologique se situe dans les valeurs de référence concernant la kaliémie, la fonction rénale et le syndrome inflammatoire.

Le patient n'a pas de récurrence de vomissement depuis son admission.

Après un maintien de la surveillance, la sortie est autorisée sans traitement particulier.

Un dosage de la digoxinémie est demandé par les urgentistes, il est réalisé sur l'automate du laboratoire de biochimie (Abbott® Alinity c/i) et revient négatif. Par ailleurs, un dosage des cardénolides de *C. manghas* est envoyé au laboratoire ToxLab, afin de faire le dosage par HPLC-MS/MS et se révèle positif pour la nériifoline.

6.14 Cas n°14

06/03/2022

Un patient de 74 ans est hospitalisé en service de Soins Continus du CHT le 06/03, pour trouble de la conduction sur suspicion d'intoxication au crabe de cocotier.

Le patient, originaire de Lifou, aurait mangé du crabe de cocotier le 04/03 et développé une symptomatologie digestive à types de diarrhées et de vomissements. Il présente une asthénie majeure avec une sensation de malaise qui le fait consulter au CMS de Xepenehe, à Lifou.

A l'arrivée au CMS, le patient est bradycarde à 38 bpm, normotendu, ralenti sur le plan neurologique avec un score de glasgow à 15.

L'ECG met en évidence un BAV 3 avec présence d'un sous-décalage en forme de cupule digitalique. La prise en charge au CMS consiste en une réhydratation, l'administration de 2g de gluconate de calcium puis l'administration d'atropine IV 0,5mg, devant une bradycardie à 30 bpm, sans syncope. Cela permet de récupérer une fréquence cardiaque correcte à 80 bpm. L'ECG retrouve un rythme régulier sans ondes P, avec persistance d'une cupule digitalique en inféro-latéral.

Un transfert vers le CHT par une évacuation, en service de soins continus est réalisé dans ce contexte afin d'avoir une surveillance renforcée.

Dans l'avion, il présente un nouvel épisode de bradycardie à 35 bpm, qui motive l'administration de 800mg de DigiFab®. Après administration de l'antidote, il garde un rythme régulier à 70 bpm avec disparition de la cupule digitalique sur l'ECG.

A l'arrivée en service de soins continus, le patient est glasgow 15, normocarde normotendu sans signe d'hypoperfusion périphérique, sans signe d'insuffisance cardiaque droite ou gauche. L'ECG retrouve un rythme sinusal avec un BAV 1, sans trouble de la repolarisation.

Le patient est eupnéique en air ambiant et présente un abdomen souple, dépressible. Il n'y a pas de récurrence de diarrhées, ni de vomissements.

Le bilan biologique ne retrouve pas de trouble hydro-électrolytique hormis une légère hypomagnésémie à 0,6 mmol/L (0,66-1,07 mmol/L).

Différents prélèvements sanguins et urinaires ont été effectués, pour ce patient, à des dates et des heures différentes. (Figure 39)

Substances recherchées	Nériifoline	Déacetyltanghinine	Cerbérine	Cerbérigénine	Volume utilisé pour analyse
Echantillon 1 : Sérum prélevé le 06/03/2022 à 3h00	estimée à 2,8 ng/mL	estimée à 0,1 ng/mL	Recherche négative	Recherche négative	0,5 mL
Echantillon 2 : Sérum prélevé le 06/03/2022 à 5h36	estimée à 7 ng/mL	estimée à 0,1 ng/mL	Recherche négative	Recherche négative	0,2 mL
Echantillon 3 : Sérum prélevé le 07/03/2022 à 5h46	estimée à 0,5 ng/mL	estimée à 0,1 ng/mL	Recherche négative	Recherche négative	0,4 mL
Echantillon 4 : Plasma prélevé le 07/03/2022 à 5h46	estimée à 0,4 ng/mL	estimée à 0,1 ng/mL	Recherche négative	Recherche négative	0,5 mL
Echantillon 5 : Urine prélevée le 07/03/2022 à 15h00	0,7 ng/mL	0,3 ng/mL	Recherche négative	Recherche négative	2 mL
LOQ pour 2 mL	0,1 ng/mL	0,1 ng/mL	0,1 ng/mL	0,1 ng/mL	

Figure 39: Résultats d'analyse de différents prélèvements réalisés par le laboratoire Toxlab

La différence de concentration de nériifoline, entre l'échantillon 1 et l'échantillon 2 est de 4,2 ng/mL, ce qui est une différence importante, alors que les échantillons ont été prélevés à 2h36 d'intervalle.

Les échantillons 3 et 4 sont des échantillons de sang prélevés 1 jour après les échantillons 1 et 2, ils montrent des concentrations faibles en nériifoline, qui ont diminué par rapport aux échantillons de la veille.

Dans l'échantillon 5 qui concerne les urines, il est retrouvé la présence de nériifoline et de déacetyltanghinine, en quantité détectable.

Discussion

1 Biais de recrutement

Il faut rappeler que cette étude ne porte que sur les intoxications au crabe de cocotier dont les patients sont arrivés aux urgences du CHT.

Elle ne prend donc pas en compte les intoxications n'ayant entraîné que de modestes signes cliniques chez des victimes, qui n'ont pas eu recours à des soins ou ayant bénéficié de soins de médecine traditionnelle.

Cette étude, aurait donc tendance à sous-estimer le nombre d'intoxications. Effectivement, la fréquence des intoxications est difficile à évaluer sur l'ensemble du territoire de la Nouvelle-Calédonie.

2 Limites d'exploitabilité des dossiers médicaux

Lors du recueil, j'ai été confrontée à des dossiers médicaux plus ou moins fournis en données. En effet, je n'ai pas pu récolter les mêmes informations pour tous les patients.

Les informations sur la prise en charge étaient bien renseignées, ce sont surtout les informations sur les circonstances de consommation du crabe et les délais d'apparition des signes cliniques qui étaient inégalement renseignés.

Ce manque d'informations a limité les possibilités d'exploitation de données concernant les intoxications.

L'utilisation de l'outil informatique aux urgences peut avoir compliqué la transcription de l'ensemble des données médicales par le personnel médical et paramédical.

3 Données cliniques

3.1 Symptomatologie digestive

En concordance avec les données de la littérature, cette étude retrouve des signes cliniques digestifs pour tous les patients. En effet, une présentation digestive est une des caractéristiques de l'intoxication aux cardénolides [24].

Ce sont d'ailleurs ces signes digestifs qui amènent le plus souvent les patients à consulter.

Ces signes cliniques sont les premiers à apparaître avec des délais d'apparition relativement courts, dans les premières heures de l'intoxication.

Les nausées et vomissements sont les premiers signes de l'action au niveau central des cardénolides sur *l'aera postrema* [24]. S'ils sont accompagnés de diarrhées, ce sont des signes de l'action irritante directe sur la muqueuse digestive.

3.2 Symptomatologie cardiaque

Ce sont les signes cardiaques qui font la gravité de l'intoxication. Ceux-ci apparaissent dans un délai plus important que les signes digestifs.

La manifestation la plus courante est la bradycardie, elle peut être plus ou moins importante et plus ou moins bien tolérée chez les patients.

Elle a été prise en charge chez tous les patients dans un premier temps par de l'atropine. Si la bradycardie persistait malgré l'administration d'atropine c'était une indication pour l'administration de l'antidote DigiFab®.

Sur le plan de l'électrocardiogramme, les intoxications aux cardénolides sont caractérisées par la « cupule digitalique ». Ici cette anomalie de l'ECG n'a été observée que chez un seul patient. Mais la plupart des troubles du rythme peuvent être observés sur l'ECG dans ce type d'intoxication [25].

4 Données biologiques

Le paramètre biologique qui permet d'évaluer la gravité de l'intoxication est la kaliémie. En effet, l'hyperkaliémie est le facteur pronostic de l'intoxication par les cardénolides [25].

Lors des dosages de la kaliémie, l'hémolyse est vérifiée en parallèle. En effet, s'il y a présence d'une hémolyse la kaliémie peut être faussement élevée. La destruction des globules rouges provoque la libération du potassium intracellulaire, ce qui entraîne l'augmentation du potassium dans le tube de sang.

La kaliémie est aussi à interpréter par rapport à la fonction rénale ou la prise éventuelle de diurétique. Effectivement, le potassium comme la plupart des ions est éliminé par le rein. Si cet organe fonctionne mal ou qu'on altère son fonctionnement, l'élimination du potassium va être modifiée et entraîner un changement de la concentration sanguine.

L'hyperkaliémie est aussi à interpréter en fonction de la présence d'une acidose. Lors d'une acidose, il y a augmentation de la concentration sanguine des ions H^+ . Pour réguler cela, un mécanisme d'échange des ions H^+ et des ions K^+ va se mettre en place. Ce qui conduit à l'augmentation de la concentration sanguine des ions K^+ et donc à une hyperkaliémie.

La présence d'une hyperleucocytose ou d'une thrombocytémie, visibles sur la NFS, provoque de fausse hyperkaliémie par lyse cellulaire importante.

Après évaluation de tous ces paramètres, il est possible de conclure à une hyperkaliémie vraie.

La kaliémie est un paramètre d'urgence qui est dosé 24h sur 24 au laboratoire du CHT et qui peut être aussi dosée au sein des dispensaires sur des appareils de biologie délocalisée. Les résultats sont accessibles rapidement.

L'élévation de la kaliémie est corrélée à la toxicité cardiaque. En effet, les 3 patients avec les symptômes cliniques les plus graves de l'étude ont présenté une hyperkaliémie qui n'a pu se résoudre que par l'utilisation des anticorps DigiFab®.

L'hyperkaliémie est le facteur pronostic de cette intoxication.

5 Données toxicologiques

5.1 Répartition géographique

Toutes les Iles Loyauté sont concernées par cette intoxication.

La répartition géographique des intoxications entre les différentes Iles Loyauté est assez homogène.

C'est l'île de Maré avec 1 seul cas répertorié qui a la répartition la plus basse. Ce chiffre est en opposition avec la précédente étude qui rapportait le plus grand nombre de cas à Maré [32].

5.2 Répartition mensuelle

Selon la tradition des Iles Loyauté, la toxicité du crabe serait limitée sur l'année de fin novembre à début mai, ce qui correspond à l'été austral. En effet, c'est pendant l'été austral que se produit la fructification du faux-manguier.

Dans notre étude, seule la moitié des cas ont eu lieu pendant cette période, ces résultats tendent à confirmer les données de la précédente étude qui rapporte des intoxications en dehors de l'été austral [32].

Pour expliquer les intoxications en dehors de la période de fructification du faux-manguier, des hypothèses ont été avancées.

Une hypothèse avancée par le Docteur Claude MAILLAUD est que la toxine reste présente plusieurs mois dans le crabe, jusqu'à 6 mois selon les dernières données produites [32]. Donc, si le crabe a consommé le fruit du faux-manguier, il restera toxique même plusieurs mois après la consommation du fruit.

De plus, la démocratisation du congélateur au sein des différentes tribus a permis de congeler les crabes capturés et de les consommer plus tard.

Les périodes sans intoxication pourraient correspondre au moment où le crabe est caché pour effectuer sa mue. En effet, lorsque le crabe rentre en période de mue, il se

réfugie sous la terre et ne ressort pas avant la fin de sa mue, il est donc plus difficile à capturer.

5.3 Dosages des cardénolides

Les non-corrélations entre la clinique et les concentrations sanguines et l'hyperkaliémie et les concentrations sanguines sont en accord avec la précédente étude [32]. Ce qui confirme l'inutilité de doser en urgence les cardénolides dans le sang, le seul facteur prédictif de la toxicité étant la kaliémie.

Le fait qu'il n'y ai pas la présence des autres cardénolides de *C. manghas* dans les prélèvements sanguins est en accord avec les résultats trouvés dans l'étude précédente [32].

La présence de ces autres cardénolides : la cerbéline, la cerbérigénine et la désacétyltanghinine, lors de dosages dans le fruit du faux-manguier et chez le crabe de cocotier, ainsi que leur absence dans les prélèvements sanguins n'est pas expliquée.

L'hypothèse d'une métabolisation de la cerbéline, de la cerbérigénine et de la désacétyltanghinine en nériifoline peut être avancée.

La présence de désacétyltanghinine dans l'urine de 3 patients témoigne du passage de cette molécule au niveau sanguin.

Les concentrations mesurées de nériifoline dans le sang sont des concentrations faibles, de l'ordre du ng/mL. Les cardénolides ont une action à doses faibles [25], mais la nériifoline est considérée comme un des hétérosides cardiaques les plus toxiques [49].

5.4 Consommation du crabe

Selon la tradition des Iles Loyauté seul le céphalothorax comprenant le tube digestif serait toxique dans le crabe de cocotier s'il est consommé en entier. Une préparation traditionnelle, consistant à enlever le tube digestif après cuisson de l'animal, permettrait d'éviter l'intoxication lors de la consommation du crabe.

Si la logique est suivie, les personnes qui ne consommeraient que les pinces du crabe ne devraient pas être intoxiquées. Cependant, dans notre étude, plusieurs patients n'ayant consommé que les pinces ont été intoxiqués.

De plus, une étude sur les concentrations des cardénolides dans différentes parties du crabe de cocotier (pinces, céphalothorax, tube digestif) a montré que la nériifoline, la cerbérine, la cerbérigénine et la déacétyltanghinine étaient présentes dans les différentes parties du crabe, même dans les pinces du crabe [14].

Cette étude a montré que toutes les parties du crabe de cocotier pouvaient contenir des toxiques. Cependant, il faut souligner que les concentrations en toxiques dans le muscle étaient inférieures aux concentrations dans le tube digestif pour tous les crabes testés [14].

La consommation du céphalothorax du crustacé, où se situe la partie proximale du tube digestif, semble exposer aux intoxications sévères. Même si des hétérosides cardiotoniques peuvent être présents en quantité significative dans toutes les parties de l'animal.

C'est pourquoi, sur les Iles Loyauté, dans les restaurants, les clients ne peuvent manger que les pinces du crabe de cocotier.

6 Données thérapeutiques

6.1 Prise en charge hospitalière

Les médecins en première ligne pour prendre en charge cette intoxication sont les urgentistes, les réanimateurs et les médecins généralistes notamment ceux qui exercent dans les dispensaires plus ou moins isolés de Nouvelle-Calédonie.

Ils ont des connaissances inhomogènes de la pathologie et n'ont pas les mêmes pratiques médicales du fait de leur expérience personnelle.

Mais la prise en charge hospitalière pour tous les patients de l'étude a respecté les différentes étapes et tous les patients ont été correctement pris en charge.

De plus, l'utilisation des anticorps DigiFab® n'a jamais été effectuée en première intention. Ils ont été utilisés qu'après échec des autres thérapeutiques.

Cette utilisation raisonnée n'a pas engendré de frais supplémentaire pour le CHT.

6.2 Services et durée d'hospitalisation

La spécificité des thérapeutiques utilisées et la surveillance particulière à réaliser, nécessitent une prise en charge en service de réanimation ou, à défaut, en UHCD.

La prise en charge des patients comprend une surveillance clinique et paraclinique régulière, un traitement symptomatique et l'administration d'un antidote, si besoin.

6.3 Comorbidités et antécédents

Les antécédents médicaux et les comorbidités sont des facteurs liés à la toxicité cardiaque des cardénolides.

En effet, l'étude montre que les formes les plus graves de l'intoxication au crabe de cocotier sont présentes chez les patients avec des antécédents médicaux importants.

La présence de comorbidités est le seul facteur étudié qui différencie les patients avec une forme grave de l'intoxication et les autres patients, c'est donc un facteur prépondérant.

7 Observations cliniques

Pour le cas n°13, un dosage de la digoxinémie avait été demandé et c'était révélé négatif. Alors que le dosage spécifique par HPLC/MS-MS, s'est révélé positif par la suite.

En effet, dans le laboratoire de biochimie du CHT Gaston Bourret, le dosage s'effectue sur Abbott® Alinity c/i et ne présente pas de réaction croisée avec les hétérosides cardiotoniques.

Certaines techniques de dosage utilisent des anticorps polyvalents [34,40], qui sont produits après injection de digoxine, donc ces anticorps ciblent différents antigènes de la digoxine, dont certains sont communs avec la nériifoline. A l'inverse, les nouvelles techniques de dosages utilisent des anticorps monoclonaux spécifiques d'un seul antigène de la digoxine, pour éviter les interférences. Ils sont donc plus spécifiques et ne sont pas capables de détecter tous les hétérosides cardiotoniques [22].

Pour certaines techniques, la fausse concentration de digoxine mesurée, reflète une proportion inconnue de plusieurs glycosides cardiaques avec une puissance et une réactivité croisée différentes, en fonction des trousse de réactifs utilisés [22]. Cela peut poser problème car en fonction des réactifs utilisés, il est possible de passer à côté d'une intoxication.

Les techniques de dosages immunologiques sont largement utilisées en raison de leur faible coût et de leur facilité de manipulation par rapport aux techniques chromatographiques, cependant elles restent moins spécifiques [42].

Pour avoir la confirmation d'une intoxication au crabe de cocotier, il convient de réaliser un dosage spécifique par HPLC-MS/MS, même si cette technique est plus complexe et plus coûteuse.

Pour le cas n°14, l'augmentation de la concentration de nériifoline dans l'échantillon 2 par rapport à l'échantillon 1, peut être expliquée par 2 phénomènes.

Nous savons que le patient a reçu une dose de fragments d'anticorps Fab, lors de son transport dans l'avion pendant l'évasan. Mais nous ne savons pas quand ont été faits les prélèvements par rapport à l'administration de l'antidote. Cependant, cette

augmentation, pourrait s'expliquer par l'augmentation de la concentration sanguine qui est observée après une perfusion de fragments d'anticorps Fab [48].

Ceci est dû au fait que le dosage biologique de la nériifoline ne différencie pas la forme libre de la forme complexée aux fragments Fab. La liaison, des fragments d'anticorps Fab à la forme libre plasmatique, entraîne le déplacement de la forme intracellulaire vers l'extracellulaire, selon le gradient de concentration. Il y a donc plus de nériifoline dans l'espace extracellulaire, mais moins de forme libre et plus de forme liée aux anticorps.

C'est pourquoi, après l'injection des fragments d'anticorps Fab, le dosage de la nériifoline, comme celui de la digoxine, n'est pas indiqué pour suivre l'évolution de l'intoxication.

L'autre hypothèse est qu'il y a eu une absorption digestive des toxiques, qui entraîne une augmentation de la concentration sanguine. Mais à la vue de l'augmentation importante de la concentration sanguine, cette hypothèse est moins probable.

8 Perspectives

Du fait de la rareté des cas de cette intoxication, aucune étude n'a été réalisée sur un nombre important de patients, celle-ci permettrait d'apporter un niveau de preuve important aux thérapeutiques recommandées.

Un essai multicentrique permettrait d'inclure un plus grand nombre de patients et d'obtenir des résultats plus représentatifs et fiables, mais la réalisation d'un tel essai paraît difficilement réalisable en pratique.

Une autre question soulevée par cette étude est la question de la métabolisation des cardénolides. En effet, les 4 composants sont présents chez *Cerbera manghas* et *Birgus latro* mais ne sont pas présents dans les dosages sanguins des patients.

Il serait intéressant d'étudier les voies possibles de métabolisation, à l'aide de microsomes hépatiques, pour comprendre pourquoi, seule la nériifoline est retrouvée au niveau sanguin chez les patients.

Conclusion

L'intoxication au crabe de cocotier est connue des populations locales des Iles Loyauté depuis longtemps. Elle a aussi été décrite à plusieurs reprises par des scientifiques dans différents endroits du monde.

Cette intoxication résulte de la consommation, par le crabe de cocotier (*Birgus latro*), du fruit du faux manguier (*Cerbera manghas*) qui contient des hétérosides cardiotoniques.

La symptomatologie clinique est semblable à celle d'une intoxication aux digitaliques, les patients présentant des troubles digestifs à types de nausées, vomissements et diarrhées. Elle peut se compliquer de troubles cardiovasculaires plus ou moins graves, pouvant être pris en charge par les fragments d'anticorps Fab antidigoxine et nécessitant le suivi de la kaliémie, lors de la prise en charge du patient. En effet, l'hyperkaliémie est le facteur pronostique de cette intoxication.

Les dosages spécifiques des cardénolides de *Cerbera manghas* permettent, eux, de confirmer le diagnostic *a posteriori*.

L'équipe scientifique menée par le Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret, en collaboration avec le laboratoire ToxLab, a mis en évidence les molécules responsables de cette intoxication : la nériifoline, la cerbéline, la cerbérigénine et la désacétyltanghinine.

Les dosages spécifiques des cardénolides, s'effectuent par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem.

Le dosage de la digoxinémie par méthode immunologique n'est pas recommandé, puisque toutes les trousse de réactifs analytiques ne présentent pas de réaction croisée.

Ce travail de thèse a permis la mise à jour des données locales sur les intoxications au crabe de cocotier en Nouvelle-Calédonie. Par le biais d'une étude rétrospective et

prospective des cas, cette étude confirme la rareté et la potentielle gravité de l'intoxication au crabe de cocotier. La présence de comorbidités, notamment de pathologie cardio-vasculaire, de diabète, détermine la gravité de l'intoxication.

Il a également été possible d'infirmier scientifiquement les recommandations données par les populations locales. Contrairement aux croyances locales, il n'existe pas de partie du crabe ou de période de consommation dans l'année qui prémuniraient contre le risque d'intoxication.

Une interdiction de la capture, de la consommation et de la vente de crabe de cocotier permettrait d'éviter ces intoxications potentiellement graves chez les personnes non originaires des Iles Loyauté. Cette mesure serait cependant, probablement trop radicale pour les populations locales chez qui cette consommation est ancrée dans leur culture.

Les études sur les intoxications au crabe de cocotier sont rares car le crabe est protégé dans de nombreux pays. Dans ceux où il ne l'est pas, il n'y a pas toujours la présence concomitante de *Cerbera manghas*. Une étude incluant un plus grand nombre de patients serait donc difficilement réalisable.

THÈSE SOUTENUE PAR : Mme Morgan LAMORINIÈRE

TITRE :

**INTOXICATION AU CRABE DE COCOTIER EN NOUVELLE-CALÉDONIE.
ÉTUDE RÉALISÉE DE JANVIER 2016 À AVRIL 2022, AU CENTRE
HOSPITALIER TERRITORIAL GASTON-BOURRET.**

CONCLUSION :

L'intoxication au crabe de cocotier est connue des populations locales des Iles Loyauté depuis longtemps. Elle a aussi été décrite à plusieurs reprises par des scientifiques dans différents endroits du monde.

Cette intoxication résulte de la consommation, par le crabe de cocotier (*Birgus latro*), du fruit du faux manguier (*Cerbera manghas*) qui contient des hétérosides cardiotoniques.

La symptomatologie clinique est semblable à celle d'une intoxication aux digitaliques, les patients présentant des troubles digestifs à types de nausées, vomissements et diarrhées. Elle peut se compliquer de troubles cardiovasculaires plus ou moins graves, pouvant être pris en charge par les fragments d'anticorps Fab antidigoxine et nécessitant le suivi de la kaliémie, lors de la prise en charge du patient. En effet, l'hyperkaliémie est le facteur pronostique de cette intoxication.

Les dosages spécifiques des cardénolides de *Cerbera manghas* permettent, eux, de confirmer le diagnostic *a posteriori*.

L'équipe scientifique menée par le Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret, en collaboration avec le laboratoire ToxLab, a mis en évidence les molécules responsables de cette intoxication : la nériifoline, la cerbéline, la cerbérigénine et la désacétyltanghinine.

Les dosages spécifiques des cardénolides, s'effectuent par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem.

Le dosage de la digoxinémie par méthode immunologique n'est pas recommandé, puisque toutes les trousse de réactifs analytiques ne présentent pas de réaction croisée.

Ce travail de thèse a permis la mise à jour des données locales sur les intoxications au crabe de cocotier en Nouvelle-Calédonie. Par le biais d'une étude rétrospective et prospective des cas, ce travail confirme la rareté et la potentielle gravité de l'intoxication au crabe de cocotier. La présence de comorbidités, notamment de pathologie cardio-vasculaire, de diabète, détermine la gravité de l'intoxication.

Il a également été possible d'infirmer scientifiquement les recommandations données par les populations locales. Contrairement aux croyances locales, il n'existe pas de partie du crabe ou de période de consommation dans l'année qui prémuniraient contre le risque d'intoxication.

Une interdiction de la capture, de la consommation et de la vente de crabe de cocotier permettrait d'éviter ces intoxications potentiellement graves chez les personnes non originaires des Iles Loyauté. Cette mesure serait cependant, probablement trop radicale pour les populations locales chez qui cette consommation est ancrée dans leur culture.

Les études sur les intoxications au crabe de cocotier sont rares car le crabe est protégé dans de nombreux pays. Dans ceux où il ne l'est pas, il n'y a pas toujours la présence concomitante de *Cerbera manghas*. Une étude incluant un plus grand nombre de patients serait donc difficilement réalisable.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 06/07/2022

**LE DOYEN
DE L'UFR DE PHARMACIE**



M. le Pr. Michel SEVE



LE DIRECTEUR DE THESE


Dr Yann BARGUIL
Praticien Hospitalier - Biologiste Médical
LABORATOIRE DE BIOCHIMIE
ET TOXICOLOGIE
CHT GASTON BOURRET
CAFAT N° 11 404 W

M. le Dr. Yann BARGUIL

LE TUTEUR UNIVERSITAIRE

Service de Biochimie, Biologie moléculaire, Toxicologie-Environnementales (S32TE)
Chef de service : Pr Patrice FAURE
Pôle de Biologie - CHU Grenoble Alpes
CS 10217 - 38043 GRENOBLE Cedex 9
T. 04 76 76 54 84 - F. 04 76 76 56 64
M. le Pr. Patrice FAURE

Références bibliographiques

- [1] Taxonomie et phylogénèse n.d. <http://coenobita.e-monsite.com/pages/biologie-et-physiologie/taxonomie-et-phylogenese.html> (accessed July 2, 2022).
- [2] Drew MM, Harzsch S, Stensmyr M, Erland S, Hansson BS. A review of the biology and ecology of the Robber Crab, *Birgus latro* (Linnaeus, 1767) (Anomura: Coenobitidae). *Zool Anz - J Comp Zool* 2010;249:45–67.
- [3] Carte de la Nouvelle-Calédonie. Blog Lys n.d. http://nouvelle-caledonieparadise.over-blog.com/pages/Carte_de_la_NouvelleCaledonie-704732.html (accessed June 24, 2022).
- [4] Anagnostou C, Schubart C. Morphometric characterisation of a population of adult coconut crabs *Birgus latro* (Decapoda: Anomura: Coenobitidae) from Christmas Island in the Indian Ocean. *Raffles Bull Zool* 2015.
- [5] Oka S, Tomita T, Miyamoto K. A mighty claw: pinching force of the coconut crab, the largest terrestrial crustacean. *PLoS ONE* 2016;11:e0166108.
- [6] Orbigny C d', Masson V, Martinet L, Renard M et C, Langlois et Leclercq. Dictionnaire universel d'histoire naturelle : résumant et complétant tous les faits présentés par les encyclopédies, les anciens dictionnaires scientifiques, les Oeuvres complètes de Buffon, et les meilleurs traités spéciaux sur les diverses branches des sciences naturelles ; donnant la description des etres et des divers phénomènes de la nature, l'étymologie et la définition des noms scientifiques, et les principales applications des corps organiques et inorganiques à l'agriculture, à la médecine, aux arts industriels, etc. vol. 1. Paris: Chez les editeurs MM. Renard, Martinet et cie, rue et Hotel Mignon, 2 (quartier de l'École-de-Médecine) ; et chez Langlois et Leclercq, rue de la Harpe, 81 ; Victor Masson, Place de l'Ecole-de-Médecin; 1847.
- [7] Morris S, Greenaway P, Adamczewska AM, Ahern MD. Adaptations to a terrestrial existence in the robber crab *Birgus latro* L. IX. Hormonal control of post-renal urine reprocessing and salt balance in the branchial chamber. *J Exp Biol* 2000;203:389–96.
- [8] Krieger J, Sandeman RE, Sandeman DC, Hansson BS, Harzsch S. Brain architecture of the largest living land arthropod, the Giant Robber Crab *Birgus latro* (Crustacea, Anomura, Coenobitidae): evidence for a prominent central olfactory pathway? *Front Zool* 2010;7:25.
- [9] *Birgus latro* (Crabe de cocotier) n.d. <http://coenobita.e-monsite.com/pages/especes-et-biotopes/birgus-latro-crabe-de-cocotier.html> (accessed July 2, 2022).
- [10] Laidre ME. Coconut crabs. *Curr Biol* 2018;28:R58–60.
- [11] Fusetani N, Hashimoto K, Mizukami I, Kamiya H, Yonabaru S. Lethality in mice of the coconut crab *Birgus latro*. *Toxicon* 1980;18:694–8.

- [12] Bagnis R. A case of coconut crab poisoning. *Clin Toxicol* 1970;3:585–8.
- [13] Maharana PK. Ethnobotanical, phytochemical, and pharmacological properties of *Cerbera manghas* L. *J Biosci* 2021;46:25.
- [14] Maillaud C. L' Intoxication par le crabe de cocotier en Nouvelle-Calédonie. Theses. Université de la Nouvelle-Calédonie, 2017.
- [15] Liao M, Wei X-F, Ding H-P, Tang G-D. The complete chloroplast genome of the highly poisonous plant *Cerbera manghas* L. (Apocynaceae). *Mitochondrial DNA Part B Resour* 2020;5:3084–5.
- [16] Carlier J, Guitton J, Bévalot F, Fanton L, Gaillard Y. The principal toxic glycosidic steroids in *Cerbera manghas* L. seeds: identification of cerberin, neriifolin, tanghinin and deacetyltanghinin by UHPLC–HRMS/MS, quantification by UHPLC–PDA-MS. *J Chromatogr B* 2014;962:1–8.
- [17] Zhao Q, Guo Y, Feng B, Li L, Huang C, Jiao B. Neriifolin from seeds of *Cerbera manghas* L. induces cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells. *Fitoterapia* 2011;82:735–41.
- [18] Wang G-F, Guo Y-W, Feng B, Li L, Huang C-G, Jiao B-H. Tanghinigenin from seeds of *Cerbera manghas* L. induces apoptosis in human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Environ Toxicol Pharmacol* 2010;30:31–6.
- [19] Barguil Y, Maillaud C, Chèze M, Bonnet C, Garcia F, Lebouvier N, et al. Intoxications par *Cerbera manghas* L. durant l'année 2016 en Nouvelle-Calédonie. *Toxicol Anal Clin* 2017;29:S38.
- [20] Rubini S, Rossi SS, Mestria S, Odoardi S, Chendi S, Poli A, 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* 2019;11:442.
- [21] Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Le couplage excitation-contraction n.d. <https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/2f.html> (accessed June 25, 2022).
- [22] Roberts DM, Gallapatthy G, Dunuwille A, Chan BS. Pharmacological treatment of cardiac glycoside poisoning. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:488–95.
- [23] Système de conduction électrique du coeur. Assist INHALO n.d. <https://www.inhalotherapie.com/apprendre/electrocardiologie/systeme-de-conduction-electrique-du-coeur/> (accessed June 25, 2022).
- [24] Lapostolle F, Delgado D, Belahcene L, Ruscev M. Le traitement antidotique précoce des surdosages digitaliques: un projet et un devoir républicain 2010:12.
- [25] Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C. Clinical features and management of digitalis poisoning--rationale for immunotherapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31:247–60.
- [26] Digitaliques. Digoxine: e-cardiogram n.d. <https://www.e-cardiogram.com/digitaliques/> (accessed July 2, 2022).
- [27] Etude de l'imaginaire du champ de blé en peinture (2/2). Cérééal - Blog n.d. <https://www.lescereales.fr/culture/etude-de-limaginaire-du-champ-de-ble-en-peinture-22> (accessed June 24, 2022).

- [28] la petite note jaune de Van Gogh · Regards sur l'éveil n.d. <http://www.cafe-veille.org/satu/ftopic46.html> (accessed June 24, 2022).
- [29] *Portrait du docteur Gachet avec branche de digitale*. Wikipédia 2022.
- [30] Cristol J-P, Balint B, Canaud B, Daurés M-F. Méthodes de dosage du sodium dans les liquides biologiques. *Néphrologie Thérapeutique* 2007;3:S104–11.
- [31] LC-MS-MS | Chromatographie en phase liquide | Laboratoires EAG. EAG Lab n.d. <https://www.eag.com/fr/techniques/mass-spec/lc-ms-ms/> (accessed July 2, 2022).
- [32] Maillaud C, Barguil Y, Cheze M, Mikulski M, Gilles HLCS, Lapostolle F, et al. Caractérisation des intoxications par le crabe de cocotier *Birgus latro* L. en Nouvelle-Calédonie : données cliniques, toxinologiques et thérapeutiques, à partir de vingt-trois cas. *Médecine Santé Trop* 2015;25:285–90.
- [33] D A, Pandit VR, Kadiravan T, R S, Prakash Raju KNJ. Cardiac arrhythmias, electrolyte abnormalities and serum cardiac glycoside concentrations in yellow oleander (*Cascabela thevetia*) poisoning - a prospective study. *Clin Toxicol Phila Pa* 2019;57:104–11.
- [34] Dasgupta A, Hart AP. Rapid detection of Oleander poisoning using fluorescence polarization immunoassay for digitoxin: effect of treatment with digoxin-specific Fab antibody fragment (Ovine). *Am J Clin Pathol* 1997;108:411–6.
- [35] Dasgupta A, Klein K, Risin SA, Actor JK. Rapid detection of oleander poisoning by Dimension Vista digoxin assay (Flex Reagent Cartridge). *J Clin Lab Anal* 2011;25:105–9.
- [36] Dasgupta A, Datta P. Rapid detection of oleander poisoning using digoxin immunoassays: comparison of five assays. *Ther Drug Monit* 2004;26:658–63.
- [37] Roberts DM, Southcott E, Potter JM, Roberts MS, Eddleston M, Buckley NA. Pharmacokinetics of digoxin cross-reacting substances in patients with acute yellow oleander (*Thevetia peruviana*) poisoning, including the effect of activated charcoal. *Ther Drug Monit* 2006;28:784–92.
- [38] Everett JM, Kojima YA, Davis B, Wahed A, Dasgupta A. The iDigoxin assay is more sensitive than LOCI Digoxin assay for rapid detection of convallatoxin, the active cardiac glycoside of Lily of The Valley. *Ann Clin Lab Sci* 2015;45:323–6.
- [39] Cheung K, Hinds JA, Duffy P. Detection of poisoning by plant-origin cardiac glycoside with the Abbott TDx analyzer. *Clin Chem* 1989;35:295–7.
- [40] Dasgupta A, Risin SA, Reyes M, Actor JK. Rapid detection of oleander poisoning by Digoxin III, a new digoxin assay: impact on serum digoxin measurement. *Am J Clin Pathol* 2008;129:548–53.
- [41] Combe C, Guitton J, Daudé A, Le Bricon T, Guibert N, Bosset C, et al. Prise en charge multidisciplinaire d'une intoxication volontaire au laurier rose : comment estimer les quantités ingérées ? *Ann Pharm Fr* 2022;80:76–80.
- [42] Nadji S, Abdaoui A, Ouerdane H, Azzouz M, Abtroun R, Reggabi M, et al. Immunoanalysis of oleandrin; study of the cross-reactivity oleandrin/digoxin for the technique KIMS 2019;1:6.
- [43] Breton O, Harrois A, Duranteau J, Vigué B. Comment traiter une hyperkaliémie ? n.d.:11.

- [44] SCDMED_T_2010_JOLY_ARNAUD.pdf n.d.
- [45] Diaz JH. Poisoning by Herbs and Plants: Rapid Toxidromic Classification and Diagnosis. *Wilderness Environ Med* 2016;27:136–52.
- [46] Rajapakse S. Management of yellow oleander poisoning. *Clin Toxicol Phila Pa* 2009;47:206–12.
- [47] Bandara V, Weinstein SA, White J, Eddleston M. A review of the natural history, toxinology, diagnosis and clinical management of *Nerium oleander* (common oleander) and *Thevetia peruviana* (yellow oleander) poisoning. *Toxicol Off J Int Soc Toxinology* 2010;56:273–81.
- [48] Maillaud C, Barguil Y, Mikulski M, Cheze M, Pivert C, Deveaux M, et al. First successful curative use of digoxin-specific Fab antibody fragments in a life-threatening coconut crab (*Birgus latro* L.) poisoning. *Toxicol Off J Int Soc Toxinology* 2012;60:1013–7.
- [49] Amend N, Worek F, Thiermann H, Wille T. Investigation of cardiac glycosides from oleander in a human induced pluripotent stem cells derived cardiomyocyte model. *Toxicol Lett* 2021;350:261–6.

Annexe : Rapport d'analyse de recherche des cardénolides de *C. manghas*, chez un patient, réalisé par le laboratoire Toxlab



Page 1 / 2

Paris, le 27/05/2022

Docteur Yann BARGUIL
Laboratoire de Biologie Médicale - Toxicologie

Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret
BP15
98849 Nouméa Cedex
Nouvelle Calédonie

Courriels : yann.barguil@cht-bnc
morgan.lamoriniere@cht.nc

1. Vos références			
N° demande :	8220660034-05	Date demande	07/03/2022
Nom de l'échantillon		Transport	Biologistic chronopost
Analyse demandée	Néritifoline	Numéro de courrier	JP15651791

2. Nos références			
Numéro dossier Toxlab	2022031409	Date d'analyse	26/04/2022
Date de réception	29/03/2022	Date du rapport	27/05/2022

3. Echantillons			
Echantillon 1 reçu	Sérum	Quantité en mL	0,5
Date de prélèvement	06/03/2022	Heure	3h00
Echantillon 2 reçu	Sérum	Quantité en mL	0,2
Date de prélèvement	06/03/2022	Heure	5h36
Echantillon 3 reçu	Sérum	Quantité en mL	0,4
Date de prélèvement	07/03/2022	Heure	5h46
Echantillon 4 reçu	Plasma	Quantité en mL	0,5
Date de prélèvement	07/03/2022	Heure	5h46
Echantillon 5 reçu	Urine	Quantité en mL	30
Date de prélèvement	07/03/2022	Heure	15h00

4. Photographies

Echantillon 1 : Sérum du 06/03/22 à 3h00



Echantillon 2 : Sérum du 06/03/22 à 5h36



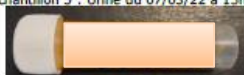
Echantillon 3 : Sérum du 07/03/22 à 5h46



Echantillon 4 : Plasma du 07/03/22 à 5h46



Echantillon 5 : Urine du 07/03/22 à 15h00



Les résultats dans ce rapport ne se rapportent qu'aux objets soumis à l'essai et s'appliquent aux échantillons tels qu'ils ont été reçus.
TOXLAB s.a.s. 7 rue Jacques Cartier 75018 PARIS - Tél : +33 (0)1 58 59 28 00 - Fax : +33 (0)1 58 59 28 01 - Courriel : contact@labotoxlab.com
SAS au capital de 1 581 036 € - RCS Paris - Siret 478 824 816 000 19 - Code APE 7490B - N° TVA Intracommunautaire : FR 05478824816

2022031409

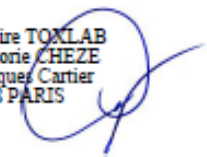
- La reproduction partielle de ce rapport n'est pas autorisée -

5. RAPPORT D'ANALYSE

Substances recherchées	Nérifoline	Déacetyltanghinine	Cerbérine	Cerbérigénine	Volume utilisé pour analyse
Echantillon 1 : Sérum prélevé le 06/03/2022 à 3h00	estimée à 2,8 ng/mL	estimée à 0,1 ng/mL	Recherche négative	Recherche négative	0,5 mL
Echantillon 2 : Sérum prélevé le 06/03/2022 à 5h36	estimée à 7 ng/mL	estimée à 0,1 ng/mL	Recherche négative	Recherche négative	0,2 mL
Echantillon 3 : Sérum prélevé le 07/03/2022 à 5h46	estimée à 0,5 ng/mL	estimée à 0,1 ng/mL	Recherche négative	Recherche négative	0,4 mL
Echantillon 4 : Plasma prélevé le 07/03/2022 à 5h46	estimée à 0,4 ng/mL	estimée à 0,1 ng/mL	Recherche négative	Recherche négative	0,5 mL
Echantillon 5 : Urine prélevée le 07/03/2022 à 15h00	0,7 ng/mL	0,3 ng/mL	Recherche négative	Recherche négative	2 mL
LOQ pour 2 mL	0,1 ng/mL	0,1 ng/mL	0,1 ng/mL	0,1 ng/mL	

La quantité d'échantillons à notre disposition était insuffisante pour réaliser l'ensemble des analyses avec les volumes préconisés. Certains résultats sont donc rendus en concentrations estimées.

Laboratoire TOXLAB
Dr Marjorie CHEZE
7 rue Jacques Cartier
75018 PARIS


NOTE

Les échantillons relatifs à ce rapport seront conservés 12 mois suite à l'émission de ce rapport. Ils seront détruits à l'issue sauf demande expresse écrite de votre part de les conserver.
Si vous avez des questions relatives à ces résultats, merci de nous en informer au plus tôt de façon à pouvoir faire des analyses complémentaires si nécessaire.

Serment de Galien

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Résumé de la thèse

L'intoxication au crabe de cocotier est connue depuis de nombreuses années par les populations locales des îles Loyauté et elle est aussi décrite depuis longtemps par des scientifiques dans différents endroits du monde.

Les intoxications au crabe de cocotier sont rares mais potentiellement graves, elles peuvent engager le pronostic vital.

Cette intoxication résulte de la consommation, par le crabe de cocotier (*Birgus latro*), du fruit du faux manguier (*Cerbera manghas*) qui contient des cardénolides : la nériifoline, la cerbéline, la cerbérigénine et la désacétyltanghinine.

L'objectif de ce travail est de réaliser un état des lieux sur les intoxications au crabe de cocotier en Nouvelle-Calédonie, avec une synthèse des données cliniques, biologiques, toxicologiques et thérapeutiques. Le but est d'identifier les paramètres cliniques et biochimiques qui prédiraient les formes graves de l'intoxication.

Afin de contribuer à cet objectif, une étude a été réalisée sur les intoxications au crabe de cocotier en Nouvelle-Calédonie de janvier 2016 à avril 2022.

Les 14 patients inclus sont ceux pris en charge par le SAMU du CHT Gaston Bourret.

Les premiers signes cliniques de l'intoxication sont les signes digestifs. En effet, les nausées et vomissements sont retrouvés chez tous les patients de l'étude.

11 patients ont présenté des troubles cardio-vasculaires. La bradycardie est la manifestation cardiaque la plus courante (9 patients). 1 patient a présenté un élargissement du QRS à type de bloc de branche droite sans bradycardie et un autre patient a présenté un Bloc Auriculo-Ventriculaire de type 1 (BAV 1) non symptomatique, sans bradycardie.

L'élévation de la kaliémie est corrélée à la toxicité cardiaque. En effet, les 3 patients avec les formes les plus graves de l'intoxication présentaient une hyperkaliémie, qui n'a pu se résoudre que par l'administration de fragments d'anticorps Fab anti-digoxine.

L'hyperkaliémie est le facteur pronostic de cette intoxication.

Les dosages spécifiques des cardénolides, s'effectuent par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem. Cependant, les

concentrations sanguines mesurées et la gravité de l'intoxication ne sont pas corrélées.

Le dosage de la digoxinémie par méthode immunologique n'est pas recommandé, puisque toutes les trousse de réactifs analytiques ne présentent pas de réaction croisée.

La présence de comorbidités, notamment de pathologie cardio-vasculaire, de diabète, détermine la gravité de l'intoxication.

MOTS CLEFS : Nouvelle-Calédonie, intoxication, crabe de cocotier, *Birgus latro*, faux manguier, hétérosides cardiotoniques, fragments d'anticorps Fab anti-digoxine

FILIERE : Biologie médicale