

Intoxication criminelle à l'atropine

Criminal Atropine Poisoning

M. Drogrey · F. Merle · J. Levrant

Reçu le 13 février 2017 ; accepté le 25 avril 2017
© SFMU et Lavoisier SAS 2017

Introduction

Les intoxications restent un motif de recours non négligeable aux urgences. Nous rapportons ici deux cas d'intoxication grave à l'atropine, dont la symptomatologie variée peut faire évoquer une urgence neurovasculaire et convient d'être recherchée.

Observation

Cas n°1

Une femme de 85 ans, caucasienne, hypertendue sous antagonistes des récepteurs de l'angiotensine de type II (ARAI) et inhibiteur calcique, dyslipidémique sous statine, est admise aux urgences le 7 avril 2015 à 18h09, pour une **aphasie associée à un syndrome confusionnel**.

À l'examen, la patiente est tachycarde à 100 battements par minute (bpm), hypertendue à 170/70 mmHg, apyrétique. Sont relevés des **troubles de la vigilance** avec un score de Glasgow à 12 (Y:4, V:2, M:6), **une dysarthrie**, **une absence de réponse aux ordres simples**, **une mydriase bilatérale aréactive**, une agitation psychomotrice et des mouvements anarchiques des quatre membres. La recherche d'un déficit sensitif et la réalisation de la manœuvre de Barré sont impossibles. Elle présente un réflexe de Babinski bilatéral et des

réflexes ostéotendineux symétriques. Le reste de l'examen clinique ne présente aucune anomalie. Devant le tableau clinique présent, les premières hypothèses diagnostiques sont : un accident vasculaire cérébral, un désordre métabolique, une crise comitiale ou une intoxication aiguë.

La tomodensitométrie (TDM) cérébrale non injectée réalisée rapidement ne retrouve pas d'argument pour un infarctus ou une hémorragie cérébrale. L'électrocardiogramme inscrit une tachycardie sinusale régulière, sans trouble de la repolarisation ou de la conduction. Le bilan biologique élimine un trouble métabolique : la glycémie (7,8 mmol/L), la natrémie (138 mmol/L), la calcémie, le bilan hépatique et rénal sont normaux, tout comme la protéine C-réactive (CRP) et la numération formule sanguine. La ponction lombaire est discutée, mais finalement non réalisée devant l'absence de syndrome inflammatoire biologique et de syndrome infectieux clinique.

La patiente est hospitalisée en unité d'hospitalisation de courte durée (UHCD). Un électroencéphalogramme (EEG) réalisé le lendemain ne retrouvera aucun argument en faveur d'un état de mal épileptique ou d'une origine toxique. Aucune thérapeutique active ciblée n'est entreprise devant l'absence d'étiologie diagnostique. Seule une hydratation intraveineuse est instaurée. La patiente est réévaluée le lendemain matin, son tableau clinique reste inchangé.

En retraçant ultérieurement l'historique des passages à l'hôpital de cette patiente, on retrouvera une précédente hospitalisation en réanimation médicale deux mois auparavant pour un coma d'étiologie douteuse. Les signes cliniques étaient similaires, à savoir une aphasie, une agitation psychomotrice et une mydriase bilatérale aréactive. Compte tenu d'une dégradation rapide de l'état de conscience, une intubation orotrachéale avait été effectuée pour neuroprotection. Les examens réalisés alors, comprenant une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale (retrouvant un saignement ancien sur cavernome), une TDM cérébrale non injectée, un angioscanner des troncs supra-aortiques ainsi que deux EEG étaient sans particularité. La recherche de toxiques usuels se révélait négative, à savoir : l'éthanolémie, ainsi que la recherche de barbituriques, cocaïne, cannabis

M. Drogrey · F. Merle
Service des urgences, centre hospitalier de Cannes,
15 avenue des Broussailles, F-06400 Cannes, France

J. Levrant (✉)
Département hospitalo-universitaire de médecine d'urgence,
centre hospitalier universitaire, hôpital Pasteur 2,
30 avenue de la Voie Romaine, F-06000 Nice, France
e-mail : levrant.j@chu-nice.fr

Université de Nice Sophia Antipolis – Faculté de médecine,
28, avenue de Valombrose, F-06107 Nice cedex 2, France

THC, opiacés, amphétamines, méthamphétamines, méthadone, ecstasy, antidépresseurs tricycliques dans les urines. Seul la recherche de benzodiazépines dans les urines s'est révélée positive mais chez une patiente intubée et sédaturée ayant reçu un relais de sédation par midazolam. La patiente avait été extubée après 24h de sédation et son examen clinique était strictement normal à 72 heures du début des symptômes. L'étiologie retenue avait alors été une hyponatrémie symptomatique, alors que la natrémie n'était que discrètement diminuée à 129 mmol/l.

Un mois avant, la patiente avait été hospitalisée dans un autre établissement de santé, pour un motif identique. L'étiologie alors retenue était une confusion sur rétention aiguë d'urine et fécalome. Les examens réalisés, à savoir IRM cérébrale, EEG et ponction lombaire étaient sans particularité, mis à part le cavernome préexistant sur l'IRM cérébrale de la dernière hospitalisation.

Cas n°2

Le même jour à 21h, soit trois heures après le premier cas, un homme de 62 ans, caucasien, ayant pour unique antécédent une pancréatite aiguë, est admis pour aphasie associée à un syndrome confusionnel. Il ne semble pas y avoir de prise médicamenteuse ni aucune consommation de toxique. Le motif d'admission étant identique à celui de notre précédente patiente, des renseignements sont pris auprès de son épouse afin de retrouver un lien entre les deux : aucun n'est mis en évidence. Celle-ci suppose que son mari est resté toute la journée au domicile bien qu'elle ne soit pas avec lui...

À l'examen, le patient est tachycarde à 110 bpm, hypertendu à 150/110 mmHg et apyrétique. Il présente des troubles de la vigilance avec un score de Glasgow à 12 (Y:4, M:6 et V:2). L'examen neurologique est similaire à celui de la patiente admise quelques heures auparavant (mydriase bilatérale aréactive, dysarthrie, agitation psychomotrice, mouvements anarchiques des quatre membres). Le reste de l'examen neurologique ainsi que l'auscultation cardiovasculaire sont normaux. La palpation abdominale retrouve un globe vésical. On note un érythème des pommettes. Les mêmes hypothèses diagnostiques sont évoquées. L'étiologie neurovasculaire est privilégiée étant donné la brutalité du tableau clinique. Mais ne sont pas écartées les étiologies métabolique, infectieuse ou toxique.

La TDM cérébrale sans injection de produit de contraste ne retrouve pas d'argument pour une hémorragie ou une ischémie cérébrale. L'angiostScanner des troncs supra-aortiques est normal et l'électrocardiogramme est sans particularité. Le sondage vésical confirme la présence d'un globe (800 mL) mais ne permet pas l'apaisement du patient. La biologie sanguine ne retrouve pas d'argument pour une cause métabolique et/ou toxique : glycémie à 6,90 mmol/L,

natrémie à 140 mmol/L, la calcémie, les bilans hépatique et rénal sont normaux. À noter, une légère hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (11,6 G/L leucocytes, 8,10 G/L neutrophiles). La recherche de toxiques sanguins (benzodiazépines et barbituriques) est négative. L'alcoolémie est à 0,10 g/L. Une ponction lombaire est effectuée. Celle-ci retrouve une absence de pléiocytose (trois éléments/mm³), une légère hyperprotéinorachie (0,48 g/L), une normoglycorachie (4,10 mmol/L) et une mesure de lactates rachidiens normale (1,60 mmol/L). L'examen direct ne trouve pas de germe. Les recherches d'antigènes solubles méningocoque A, B et C, pneumocoque et *E. Coli* K1 sont négatives. Une *Polymerase chain reaction* (PCR) pour les virus *herpes simplex* de types 1 et 2 (HSV 1 et 2) est demandée en urgence.

Une méningo-encéphalite herpétique ne pouvant être formellement écartée, un traitement antiviral intraveineux est débuté associé à une hydratation par voie intraveineuse. Le patient est physiquement contentonné étant donné la persistance de l'agitation (ceinture ventrale et mains). Le choix de ne plus le séduire est pris (il a reçu par voie intraveineuse 100 mg d'hydroxyzine) afin de l'évaluer de façon rapprochée au niveau neurologique.

Le lendemain matin, nous sommes interpellés dans le couloir par un patient qui demande à être détaché, désolé et exige de voir un médecin. Il s'agit de ce même patient. Au niveau neurologique, il ne présente plus de dysarthrie ni de mydriase et les mouvements pseudochoréiques des quatre membres ont disparu. Le réflexe photomoteur est présent. Cependant, il reste légèrement agité mais non confus, probablement en rapport avec les contentions et surtout une amnésie totale de l'épisode.

Son interrogatoire nous apprend que la veille, il s'est présenté, comme de coutume, chez une personne âgée, à qui il rend de menus services comme lui porter ses courses les plus lourdes. Elle lui a alors demandé de goûter l'eau d'une bouteille ouverte le jour même et qu'elle trouvait amère. Il a alors bu dans le même verre et confirmé son amertume. Nous lui demandons l'identité de cette dame. Il nous révèle qu'il s'agit de la patiente de l'observation précédente. Il nous précise même avoir été témoin de l'apparition brutale de troubles du comportement chez cette patiente alors qu'il était chez elle et que c'est lui qui l'a acheminée aux urgences. Puis, au retour de l'hôpital, alors qu'il était au volant de son véhicule, il a pour unique souvenir la sensation d'un malaise rendant impossible son arrivée à bon port. Il a une amnésie totale de la suite des événements et notamment de sa prise en charge par les sapeurs-pompiers.

Il nous explique alors que cette femme a récemment vendu son appartement en viager. Elle lui a avoué être en conflit avec l'acquéreur. Lors de sa précédente hospitalisation (deux mois auparavant) celui-ci s'est introduit dans l'appartement et ne voulait plus en partir, prétextant qu'il lui appartenait. Ce même individu lui fournirait les packs d'eau

minérale qu'elle consomme quotidiennement. La thèse de l'empoisonnement est alors avancée, corroborée par les dires du patient.

En recoupant les tableaux cliniques de nos deux patients, un **toxidrome anticholinergique** est évoqué devant la présence d'une **mydriase bilatérale symétrique aréactive**, des troubles de la **vigilance**, d'une **agitation** et d'un **globe vésical** (retrouvé uniquement chez l'homme). De plus, le patient présente une **soif importante** malgré une hyperhydratation toute la nuit, compatible avec un syndrome parasympatholytique fréquemment rencontré dans ce toxidrome. La présence d'un syndrome pyramidal observé chez la patiente est trompeur, bien qu'étant décrit dans les intoxications à forte dose d'atropine. Dès l'évocation de suspicion d'empoisonnement, il est décidé d'interdire les visites pour la femme âgée.

Après accord du directeur de garde, la Police Nationale est alertée. Des prélèvements urinaires et sanguins ont été immédiatement effectués chez les deux patients puis placés sous scellés par la police. L'analyse des scellés ne sera pas contributive, par contre celle de la bouteille d'eau prélevée par les instances policières au domicile de la patiente confirmera une importante concentration d'atropine. Le diagnostic final retenu sera celui d'empoisonnement à l'atropine.

Discussion

L'atropine est un alcaloïde tropanique, présent dans diverses plantes de la famille des *solanaceae*, comme la belladone, le datura, la jusquiame et la mandragore. C'est un antagoniste cholinergique qui agit en se fixant aux récepteurs muscariniques de l'acétylcholine dans le système nerveux central et périphérique [1,2].

Les sources en atropine sont diverses, contenues dans diverses plantes, mais aussi dans différentes spécialités pharmacologiques [3]. La belladone et les racines de mandragore contiennent de grandes quantités d'atropine et leurs doses létales se situent aux alentours de 400 g [4]. La forme pharmacologique la plus concentrée en atropine est contenue dans les **gouttes oculaires de sulfate d'atropine**, collyre largement utilisé dans le traitement des inflammations uvéales. Le collyre peut en effet être dosé à 1 % et est donc 10 à 20 fois plus concentré que l'atropine injectable. Un flacon de collyre de 10 mL contient donc **l'équivalent de plusieurs centaines d'ampoules d'atropine injectable et reste largement plus accessible au grand public** [3].

Le toxidrome est variable selon la dose ingérée, le mode d'administration [3] et la susceptibilité individuelle [5]. Cependant, **la mydriase avec paralysie de l'accommodation est toujours présente et est le premier symptôme de l'intoxication, associée à la sécheresse des muqueuses (buccale)**. Elle peut être suivie d'un état **d'excitation** croissante,

avec agitation extrême, confusion, hallucinations et désorientation réalisant un véritable tableau de délire, parfois même avec clonies, mouvements choréiformes et convulsions. **L'hyperventilation**, une **tachycardie** sinusale dépassant 150 bpm, **l'hyperthermie** pouvant atteindre 41°C et la rougeur de la face et du cou complètent le tableau. À un degré de plus, survient une dépression du système nerveux central avec **coma volontiers convulsif** et **risque d'apnée** [5-7].

L'hydroxyzine que nous avons utilisé pour ses propriétés sédatives dans le second cas, est un médicament pourvoyeur de syndrome anticholinergique [8]. En effet, d'un point de vue pharmacologique, ce médicament constitue en plus de son effet sur les récepteurs histaminiques, un antagoniste compétitif des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine et présente donc des effets anticholinergiques [8]. Néanmoins, il n'a pas été démontré d'effets secondaires de type anticholinergique pour les doses administrées à notre patient, d'autant plus que l'activité antagoniste des récepteurs muscariniques pour cette molécule reste faible [9]. Cependant, la question de l'effet cumulatif de l'hydroxyzine avec la substance ingérée par notre patient peut se poser.

La confirmation de l'intoxication à l'atropine est rarement possible, et son diagnostic reste essentiellement clinique, basé sur la reconnaissance du toxidrome anticholinergique. En effet, **l'atropine est rapidement métabolisée en 24 heures** et son dosage est difficile du fait de sa rapidité d'élimination. Cependant, lorsque l'intoxication fait suite à une absorption de **plantes toxiques**, la scopolamine persiste dans les différents organes et fluides, même après le décès, ce qui rend son utilisation à visée criminelle plus facile à dépister que l'utilisation par exemple d'atropine sous forme médicamenteuse [3,10].

Un antidote peut être utilisé dans les cas d'intoxication grave. Il s'agit d'un inhibiteur réversible de l'activité des cholinestérases : **la physostigmine**. Cet antidote est néanmoins à utiliser avec précaution dans des formes restreintes et graves d'intoxication à l'atropine ou de ses dérivés, car pourvoyeur de plusieurs effets secondaires sévères. D'autant que son efficacité reste variable [11]. Le traitement de ce toxidrome doit être avant tout symptomatique

En conclusion, devant toute mydriase symétrique et aréactive associée à des troubles neurovégétatifs de type parasympatholytique, le médecin urgentiste se doit de suspecter une intoxication à l'atropine une fois écartée une origine neurologique de type neurovasculaire [6]. Étant donné les difficultés à réaliser des dosages qu'ils soient sanguins ou urinaires et la rapidité d'élimination de cette molécule, l'anamnèse et l'examen clinique demeurent le seul moyen de suspecter le diagnostic.

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

Références

1. Liepert J, Schardt S, Weiller C (2001) Orally administered atropine enhances motor cortex excitability: a transcranial magnetic stimulation study in human subjects. *Neurosci Lett* 300:149–52
2. Barguil Y, Mermond S, Kintz P (2006) L'abus de Daturas et de Kava en Nouvelle Calédonie: une pratique inquiétante. *Ann Toxicol Anal* 18:33–43
3. Carlier J, Escard E, Péoc'h M, et al (2014) Atropine eye drops: an unusual homicidal poisoning. *J Forensic Sci* 59:859–64
4. Schneider F, Lutun P, Kintz P, et al (1996) Plasma and urine concentrations of atropine after the ingestion of cooked deadly nightshade berries. *J Toxicol Clin Toxicol* 34:113–7
5. Faivre A, Mounier C, Gaillard T, et al (2012) Intoxication grave à l'atropine mimant une urgence neurovasculaire. *Rev Neurol (Paris)* 168:450–3
6. Roblot F, Montaz L, Delcoustal M, et al (1995) Intoxication par *Datura stramonium*: Le diagnostic est clinique, le traitement est symptomatique. *Rev Med Int* 16:187–90
7. Bodeau S, Bennis Y, Knapp A, et al (2015) Hallucinations sous *Datura* : le piège atropinique. *Toxicol Anal Clin* 27:246–50
8. Kubo N, Shirakawa O, Kuno T, et al (1987) Antimuscarinic effects of antihistamines : Quantitative evaluation by receptor-binding assay. *Jpn J Pharmacol* 43:277–82
9. Orzechowski RF, Currie DS, Valancius CA (2005) Comparative anticholinergic activities of 10 histamine H1 receptor antagonists in two functional models. *Eur J Pharmacol* 506:257–64
10. Le Garff E, Delannoy Y, Mesli V, et al (2016) Forensic features of a fatal *Datura* poisoning case during a robbery. *Forensic Sci Int* 261:e17–21
11. Bernadet P, Souder A, Dondia D, et al (2015) Intoxication au *Datura stramonium* : traitement spécifique par physostigmine à partir d'un cas. *JEUR* 27:113–6