

Intoxication par la strychnine en 2011 : une menace toujours présente !

Strychnine poisoning in 2011: a threat that does not disappear!

S. Arzalier-Daret · D. du Cheyron

Reçu le 29 mai 2011 ; accepté le 2 juin 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Introduction

La strychnine est une substance toxique issue de la noix vomique (*Strychnos nux-vomica*) originaire d'Afrique, d'Asie et d'Océanie, qui est devenue tristement célèbre par son utilisation à des fins criminelles rapportée dans les faits divers et reprise par des romans policiers à succès (comme *Mort sur le Nil* d'Agatha Christie). Du fait de sa grande toxicité et de ses propriétés physicochimiques qui en font un poison de choix, elle est interdite en France dès 1982 mais reste autorisée comme rongicide dans l'agriculture jusqu'en 1999, date à laquelle elle est définitivement retirée du marché [1,2]. Son emploi étant interdit, la strychnine a quasiment disparu. Toutefois, on peut encore en trouver en « libre échange » sur internet [3], et des cas sporadiques d'intoxication ou d'empoisonnement sont encore rapportés ici ou là, comme celui du maire d'une commune autrichienne empoisonné par un chocolat à la strychnine en 2008 (source www.20minutes.fr en date du 10 février 2008). La strychnine reste aussi évoquée dans le milieu sportif, car ses propriétés en font une substance dopante [4] : rappelons les cas récents des jeux du Commonwealth en 2000 et des jeux asiatiques d'hiver en 2003. L'interdiction de son usage a cependant porté ses fruits : les intoxications à la strychnine ont chuté de 63 % entre 1995 et 2004 aux États-Unis [5]. Les données épidémiologiques de part et d'autre de l'Atlantique semblent similaires puisque le dernier cas rapporté dans la littérature médicale d'intoxication aux États-Unis remontait à 2002 [6], jusqu'à ce qu'un nouveau cas apparaisse en 2009 [7]. En France aussi, les accidents liés à la strychnine sont devenus rares, 11 ans après son interdiction. Nous rapportons pourtant le cas récent d'une

intoxication grave chez un agriculteur bas-normand ayant nécessité une prise en charge en réanimation.

Observation

Un homme de 47 ans appelle le Centre 15 juste après la prise volontaire d'un flacon de taupicide contenant 5 % de strychnine (Fig. 1). La dose ingérée maximale supposée est de 900 mg. Sa famille le retrouve quelques minutes après l'appel et constate des mouvements anormaux à type de secousses des membres. À l'arrivée du Samu, le patient est en crise clonique et fait plusieurs arrêts respiratoires aboutissant à un arrêt cardiaque par asystolie. La réanimation, immédiate, comporte la prise en charge des voies aériennes, un massage cardiaque externe, l'administration de 9 mg d'adrénaline et la réalisation de trois chocs électriques externes sur un épisode de tachycardie ventriculaire (la durée de la réanimation cardiopulmonaire spécialisée est au total de sept minutes avec un *no-flow* estimé à zéro minute et un *low-flow* à sept minutes). De la noradrénaline est instaurée en préhospitalier devant une défaillance hémodynamique, puis le patient est transféré par hélicoptère dans le service de réanimation médicale le plus proche. À l'arrivée dans le service, le patient est normotherme et rapidement sevré des amines. L'échocardiographie transthoracique est normale hormis une hyperkinésie du ventricule gauche et une tachycardie sinusale. Ses pupilles à l'entrée sont symétriques, intermédiaires et réactives, sous sédation. Les gaz du sang initiaux montrent une acidose lactique (pH 7,25 et lactacidémie à 7,8 mmol/l) et une hypocalcémie à 1 mmol/l. Le reste du bilan témoigne d'une rhabdomyolyse (créatine phosphokinases à 69 000 UI/l), d'une cytolyse hépatique (aspartate aminotransférases à 5 000 UI/l et alanine aminotransférases à 8 200 UI/l) et d'une insuffisance rénale aiguë oligurique. Le patient a une débâcle diarrhéique mise sur le compte du bas débit mésentérique pendant l'arrêt cardiocirculatoire.

Un traitement myorelaxant est instauré par du diazépam associé à une curarisation par atracurium et à une analgésie. Le reste de la prise en charge consiste à traiter la

S. Arzalier-Daret
Département d'anesthésie-réanimation, CHU de Caen,
avenue Côte-de-Nacre, F-14000 Caen, France

D. du Cheyron (✉)
Service de réanimation médicale, CHU de Caen,
avenue Côte-de-Nacre, F-14000 Caen, France
e-mail : ducheyron-d@chu-caen.fr



Fig. 1 Flacon de taupicide

rhabdomyolyse par une hyperhydratation et à corriger les troubles hydroélectrolytiques. La concentration urinaire de strychnine est à 3,7 mg/l à l'admission, mais la concentration plasmatique est manquante à la suite d'une erreur de laboratoire. Les dosages sanguins suivants, réalisés à j1 (h11 de la prise) et j2 (h41), retrouvent respectivement une strychninémie à 0,7 et 0,02 mg/l. Le patient bénéficie d'une fibroscopie œsogastroduodénale à j3 devant la persistance sur la radiographie thoracique d'un produit radio-opaque dans l'estomac (Fig. 2). Celle-ci retrouve des lésions œdémateuses et purpuriques gastriques fundiques, non nécrotiques, avec une muqueuse pleurant le sang en regard d'une stase de couleur bleu vert qui est lavée et aspirée. Les tentatives d'arrêt de la sédation dans un but d'évaluation neurologique échouent les premiers jours, avec réapparition des clonies et désadaptation respiratoire du patient qui manifeste de surcroît des complications cardiovasculaires qui s'amendent à j7 : poussées hypertensives lors des soins et nombreuses salves d'extrasystoles ventriculaires. Des urines de couleur verte sont retrouvées jusqu'à j5 (le patient n'ayant pas reçu de propofol) et témoignent de la persistance de l'élimination



Fig. 2 Radiographie thoracique montrant un produit radio-opaque dans l'estomac à j1

rénale du produit à distance de la prise. Le diazépam et les curares sont arrêtés à j8, le patient ne présentant plus de mouvements anormaux. Pas moins de six tentatives d'arrêt de sédation en huit jours ont été réalisées.

L'évolution est alors marquée par des complications liées à l'arrêt cardiocirculatoire et à la réanimation, sans qu'il soit mis en évidence d'éléments prédictifs cliniques et paracliniques péjoratifs d'évolution vers l'anoxie cérébrale persistante : coagulation intravasculaire disséminée compliquée d'une embolie pulmonaire, pneumonie acquise sous ventilation mécanique, insuffisance rénale par nécrose tubulaire aiguë nécessitant des séances d'épuration extrarénale. Le patient est finalement extubé au 28^e jour et sort du service après 39 jours de réanimation, en ayant récupéré une fonction rénale normale, mais avec des séquelles neurologiques modérées d'origine anoxique (ralentissement psychomoteur).

Discussion

La strychnine est un antagoniste compétitif de la glycine pour le récepteur glycinergique (canal anionique) du système nerveux central, notamment au niveau du motoneurone de la moelle épinière [8]. La glycine est un neurotransmetteur inhibiteur pour ce récepteur : elle entraîne l'entrée d'ion chlore dans la cellule responsable d'une hyperpolarisation et donc d'une stabilisation du potentiel de membrane diminuant ainsi l'excitabilité du neurone [9]. La glycine a un autre mécanisme d'action : elle est coagoniste avec le glutamate du récepteur à l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA, canal cationique) qui, lui, est excitateur de la cellule. La strychnine agit directement sur le récepteur à glycine et n'a pas d'effet sur le récepteur NMDA (Fig. 3) [10]. Cela aboutit à un état d'hyperexcitabilité neuronale d'où vont découler

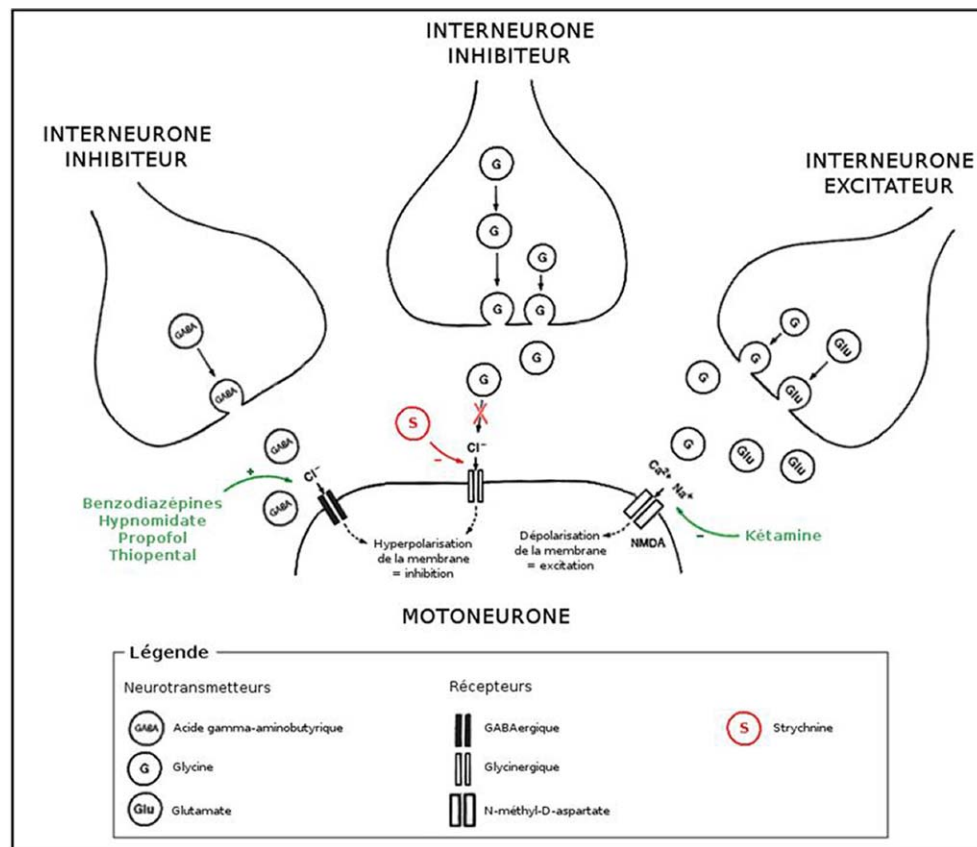


Fig. 3 Mécanisme d'action de la strychnine au niveau synaptique selon Smith [12]

les manifestations physiques (hyperactivité sensorielle et musculaire), intéressantes à faibles doses pour les adeptes du dopage.

Du fait de ses propriétés physicochimiques (alcaloïde incolore et inodore), les intoxications accidentelles ou non étaient relativement fréquentes lorsque la commercialisation de la strychnine était autorisée. Un colorant (bleu de méthylène) avait donc été ajouté à la poudre blanche initiale afin de limiter le risque d'intoxication involontaire. C'est pourquoi dans le cas rapporté ci-dessus, le flacon retrouvé auprès du patient contenait un reste de poudre bleue, couleur retrouvée dans l'estomac et dans les urines du patient.

Les effets doses-dépendants de la strychnine restent controversés [6,11–14]. Il est difficile de définir une dose létale puisque les résultats sont variables d'une étude à l'autre, mais il est admis qu'elle pourrait se situer entre 30 et 100 mg. Force est de constater que la dose ingérée par notre patient est bien supérieure aux doses communément admises pour être létales, bien qu'un cas de survie ait été rapporté chez un adulte ayant ingéré 3 750 mg de strychnine [15]. L'absorption étant décrite comme rapide par la muqueuse gastro-intestinale, les symptômes apparaissent 15 à 30 minutes après son ingestion, ce qui est en accord avec le cas de notre patient. L'élimination est principalement

hépatique via le cytochrome P450, et il est difficile de quantifier précisément la part d'élimination rénale, celle-ci étant variable suivant les études (estimée de 1 à 20 %) [12]. La demi-vie d'élimination se situe entre 10 à 16 heures [6,12,13].

Les strychninémies mesurées chez notre patient sont à interpréter en fonction du seuil de 0,8 mg/l à la huitième heure considérée comme létale dans la littérature [6,11,16]. Cette donnée est néanmoins à pondérer par la persistance de clones pour des concentrations bien inférieures à celles que l'on aurait pu attendre au vu de la sévérité clinique de notre patient (0,02 mg/l à j2) ; ce qui d'ailleurs écarte l'hypothèse d'un défaut d'élimination causée par l'insuffisance hépatique ischémique et l'insuffisance rénale aiguë et constitue un argument de plus à ajouter à la polémique de l'effet dose-dépendant de la strychnine.

Les manifestations cliniques suivant une intoxication à la strychnine sont liées à l'hyperexcitabilité sensorielle et musculaire. À faibles doses est constatée une simple hypertonie. À fortes doses, de faibles stimuli peuvent provoquer des spasmes avec opisthotonos, source de rhabdomyolyse puis d'insuffisance rénale aiguë [17], de détresse respiratoire par rigidité thoracique et de spasme laryngé pouvant conduire au décès (Fig. 4) [18]. La conscience et l'éveil restent préservés

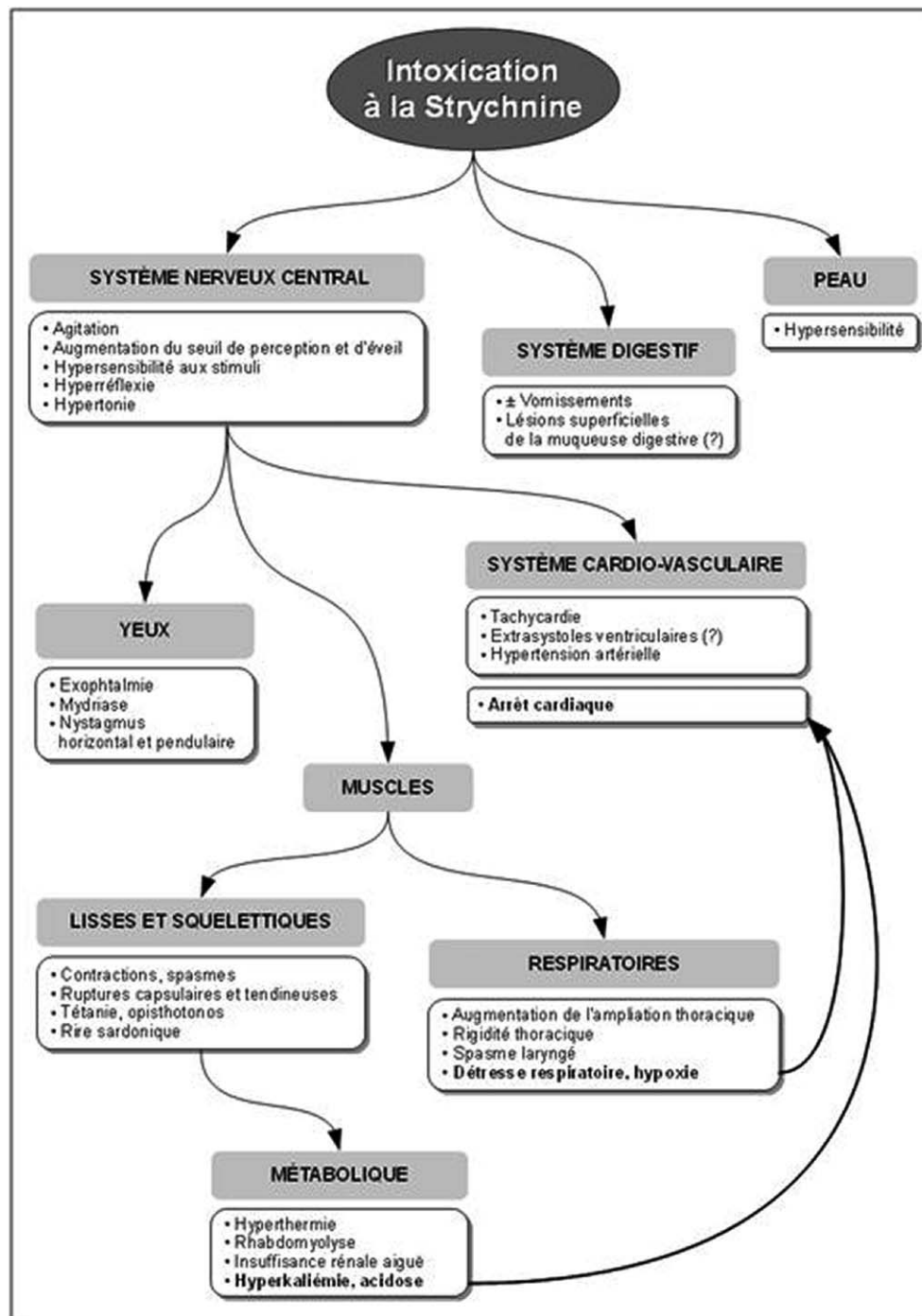


Fig. 4 Manifestations cliniques et complications d'une intoxication à la strychnine selon Makarovsky et al. [18]

pendant la symptomatologie, ce qui est typique de cette intoxication et permet d'éliminer un état convulsif neurologique [19]. Le malade dont nous rapportons le cas a présenté les manifestations cliniques typiques (spasmes musculaires, rigidité thoracique) et ne doit sa survie qu'à son appel très précoce du Centre 15, juste après la prise du toxique, permettant à l'équipe médicale d'arriver sur place moins de

30 minutes après l'appel, ce qui correspond à peu près au délai d'apparition des symptômes. L'arrêt cardiaque devant l'équipe a pu ainsi être pris en charge de manière optimale. Il a présenté par la suite des complications métaboliques de l'hyperactivité musculaire (rhabdomyolyse, acidose lactique et insuffisance rénale aiguë) et des symptômes cardio-vasculaires associant :

- des poussées hypertensives aux stimuli, la curarisation concomitante à la sédoanalgésie du patient permettant d'éliminer un lien potentiel avec la douleur provoquée par les contractions musculaires et traduisant bien un état d'hyperexcitabilité ;
- des troubles du rythme à type d'extrasystoles ventriculaires, non connus cependant pour être une complication habituelle de l'intoxication à la strychnine en dehors de troubles ioniques. Néanmoins, la disparition de ces manifestations à j7, coïncidant d'ailleurs avec celle des autres symptômes (persistance des trémulations jusqu'à j6 et de la coloration verte des urines jusqu'à j5), pourrait suggérer un effet cardiaque de la strychnine, même s'il ne faut pas oublier que le patient avait présenté un arrêt cardiaque. La persistance des symptômes à distance de l'ingestion n'est pas décrite dans la littérature, même si un possible relargage secondaire du toxique à partir de vésicules synaptiques a déjà été évoqué [9]. Une autre hypothèse possible dans notre cas serait la persistance de la strychnine dans le liquide gastrique (aspiré à j3), à l'origine d'une absorption prolongée, malgré les concentrations circulantes basses. Le lavage gastrique n'est pas recommandé dans la littérature, car il est dit pouvoir, par son effet stimulant, provoquer une crise clonique ; néanmoins, au vu de notre expérience, il pourrait sembler légitime en cas de persistance des signes musculaires au-delà de la période attendue d'élimination du produit, ce d'autant plus que la strychnine ou les autres composants du taupicide semblent causer des lésions directes sur la muqueuse digestive. Il faut noter que les électroencéphalogrammes itératifs ont permis dans le cas rapporté de s'affranchir d'une origine épileptique ou myoclonique secondaire à la souffrance cérébrale anoxique.

Le traitement de cette intoxication est symptomatique et repose sur l'utilisation de myorelaxants, principalement les benzodiazépines (diazépam, par exemple), dont l'effet agoniste sur les récepteurs GABA permet de contrebalancer l'effet de la strychnine au niveau de la membrane postsynaptique dans la moelle épinière par effet inhibiteur sur le motoneurone (Fig. 3) [12,15,20,21]. Les curares, agissant directement au niveau de la plaque motrice, doivent être utilisés en seconde intention [12]. Le reste du traitement consiste à éviter tout stimulus pouvant favoriser les crises. Il n'existe pas d'antidote. Les essais sur l'administration de glycine sont peu concluants, puisque celle-ci potentialiserait l'effet de la strychnine en agissant sur le récepteur NMDA [10]. Par ailleurs, il semblerait que l'administration d'un antagoniste des récepteurs NMDA (comme la kétamine, par exemple) n'ait pas d'effet sur la durée de la symptomatologie [10]. L'ivermectine-B1a, un antiparasitaire, inhiberait la liaison de la strychnine avec le récepteur à la glycine par une interaction directe avec le récepteur ; mais cette don-

née est issue d'une étude réalisée chez l'animal [22], et il n'existe aucune application chez l'homme à ce jour.

Il faut noter enfin que dans le cas rapporté ci-dessus, la durée de ventilation observée est bien supérieure à celle constatée dans la littérature ($2,5 \pm 1,1$ jours) : elle est liée en partie à la persistance inhabituelle des symptômes jusqu'à sept jours après la crise, mais aussi aux complications de l'arrêt cardiaque initial, l'état neurologique du patient n'ayant pas permis une extubation plus précoce. Par conséquent, la durée de séjour en réanimation est elle aussi bien supérieure à la durée moyenne d'hospitalisation de $2,7 \pm 0,4$ jours décrite dans la plus large série publiée [11].

Conclusion

La strychnine est un poison violent que l'on pourrait croire à tort disparu à plus de dix ans de son interdiction en France. Ce produit dont la toxicité ne se dégrade pas avec le temps persiste encore dans le milieu rural, stocké depuis des années chez les agriculteurs, ou peut se trouver de nos jours sur Internet. Il faut donc en suspecter la prise devant un tableau associant paradoxalement des convulsions avec une préservation de la conscience. Les conséquences d'une telle intoxication peuvent être graves, voire fatales en cas d'arrêt cardiorespiratoire. Sa prise en charge doit être la plus précoce possible et nécessite une médicalisation préhospitalière, un traitement myorelaxant et une prise en charge symptomatique des défaillances associées.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Arrêté du 24 février 1982 relatif à l'emploi de la strychnine et de ses sels en agriculture. JO du 10 mars 1982
2. Arrêté du 15 avril 1999 modifiant l'arrêté du 26 avril 1988 relatif aux conditions générales de délivrance et d'emploi des préparations destinées à la lutte contre les souris et les rats et abrogeant l'arrêté du 24 février 1982 concernant l'emploi de la strychnine en agriculture. JO du 28 mai 1999
3. Cantrell FL (2005) Look what I found! Poison hunting on eBay. *Clin Toxicol (Phila)* 43:375-9
4. www.wada-ama.org/fr/Programme-mondial-antidopage/Sports-et-Organisations-antidopage/...
5. Blondell JM (2007) Decline in pesticide poisonings in the United States from 1995 to 2004. *Clin Toxicol (Phila)* 45:589-92
6. Wood D, Webster E, Martinez D, et al (2002) Case report: survival after deliberate strychnine self-poisoning, with toxicokinetic data. *Crit Care* 6:456-9
7. Parker AJ, Lee JB, Redman J, Jolliffe L (2011) Strychnine poisoning: gone but not forgotten. *Emerg Med J* 28:84
8. Probst A, Cortes R, Palacios JM (1986) The distribution of glycine receptors in the human brain. A light microscopic autoradiographic study using [³H] strychnine. *Neuroscience* 17:11-35

9. Philippe G, Angenot L, Tits M, Frederich M (2004) About the toxicity of some Strychnos species and their alkaloids. *Toxicol* 44:405–16
10. Larson AA, Beitz AJ (1988) Glycine potentiates strychnine-induced convulsions: role of NMDA receptors. *J Neurosci* 8:3822–6
11. Francois B, Cailloce D, Marquet P, et al (1996) Strychnine poisoning in rural areas. 73 cases. *Presse Med* 25:37
12. Smith BA (1990) Strychnine poisoning. *J Emerg Med* 8:321–5
13. Teitelbaum DT, Ott JE (1970) Acute strychnine intoxication. *Clin Toxicol* 3:267–73
14. Tripathi YB, Chaurasia S (2000) Interaction of Strychnos nuxvomica-products and iron: with reference to lipid peroxidation. *Phytomedicine* 7:523–8
15. Cotten MS, Lane DH (1966) Massive strychnine poisoning: a successful treatment. *J Miss State Med Assoc* 7:466–8
16. Heiser JM, Daya MR, Magnussen AR, et al (1992) Massive strychnine intoxication: serial blood levels in a fatal case. *J Toxicol Clin Toxicol* 30:269–83
17. Boyd RE, Brennan PT, Deng JF, et al (1983) Strychnine poisoning. Recovery from profound lactic acidosis, hyperthermia, and rhabdomyolysis. *Am J Med* 74:507–12
18. Makarovsky I, Markel G, Hoffman A, et al (2008) Strychnine — a killer from the past. *Isr Med Assoc J* 10:142–5
19. O’Callaghan WG, Joyce N, Counihan HE, et al (1982) Unusual strychnine poisoning and its treatment: report of eight cases. *Br Med J (Clin Res Ed)* 285:478
20. Hardin JA, Griggs RC (1971) Diazepam treatment in a case of strychnine poisoning. *Lancet* 2:372–3
21. Herishanu Y, Landau H (1972) Diazepam in the treatment of strychnine poisoning. Case report. *Br J Anaesth* 44:747–8
22. Graham D, Pfeiffer F, Betz H (1982) Avermectin B1a inhibits the binding of strychnine to the glycine receptor of rat spinal cord. *Neurosci Lett* 29:173–6