

Étude de cas / Case report

Cas clinique : à propos d'une intoxication à la strychnine par la teinture mère Nux vomica

Case report: concerning strychnine poisoning by Nux vomica mother tincture

Thomas Gicquel¹, Sylvie Lepage¹, Alain Baert², Isabelle Morel^{1,*}

¹ CHU Rennes, Laboratoire de toxicologie biologique et médico-légale, 35033 Rennes, France

² CHU Rennes, Centre Antipoison et Toxicovigilance, 35033 Rennes, France

Résumé – Introduction : Les teintures mères employées en phytothérapie et homéopathie ne sont pas dénuées de toxicité. C'est le cas de la teinture mère homéopathique de Nux vomica (*Strychnos Nux vomica*), qui contient plusieurs alcaloïdes indoliques dont la strychnine. Les intoxications par la strychnine sont devenues rarissimes mais restent cependant potentiellement graves. **Méthode :** Nous présentons le cas d'une patiente, boulimique, admise aux urgences pour des spasmes musculaires douloureux et crises hypertoniques avec blocage respiratoire, symptômes pouvant correspondre à ceux d'une intoxication à la strychnine. Afin de rechercher une éventuelle cause toxique à ces manifestations cliniques, un screening toxicologique est réalisé par extraction des échantillons biologiques sur Toxitube A[®] puis analyse par une méthode de chromatographie en phase liquide couplée à une détection en barrette de diodes (UPLC-DAD, Acquity, Waters). **Résultats :** Le screening toxicologique a mis en évidence la présence de strychnine dans l'échantillon sanguin, ce qui a été corroboré ultérieurement par la patiente qui a indiqué avoir absorbé, dans un but vomitif lors d'un accès boulimique, la totalité d'un flacon de teinture mère de Nux vomica, ce qui correspondait à une dose ingérée de 212 mg de strychnine. Aucune autre substance, toxique, médicamenteuse ou stupéfiante, n'a été détectée lors du screening initial réalisé à l'admission. La prise en charge thérapeutique de la patiente a consisté en un traitement médicamenteux symptomatique à base de diazepam et de paracétamol avec surveillance des fonctions vitales, notamment respiratoires. Le dosage de strychnine dans les prélèvements sanguins a permis de suivre l'évolution de l'intoxication au cours de l'hospitalisation. Une concentration de 3 mg/L a été déterminée en début d'hospitalisation suivie d'une décroissance à 0,5 mg/L au deuxième jour, avec évolution clinique favorable de la patiente. **Conclusion :** Bien que les intoxications à la strychnine soient devenues exceptionnelles de nos jours, celles-ci ne doivent pas être oubliées et doivent continuer à faire partie des recherches effectuées lors du screening toxicologique.

Mots clés : Strychnine, intoxication aiguë, Nux vomica, UPLC-DAD

Abstract – Introduction: Phytotherapeutic and homeopathic mother tinctures are not devoid of toxicity. This is the case of Nux vomica tincture (*Strychnos Nux vomica*), which contains indole alkaloids including strychnine. Strychnine intoxications are unusual but remain potentially serious. **Methods:** We present here the case of a bulimic woman who was admitted to the emergency unit for painful muscle spasms and hypertonic crisis with respiratory blocking. These symptoms may be attributed to strychnine poisoning. In order to investigate a possible toxic origin of these clinical manifestations, a toxicological screening was performed by extraction of biological samples with Toxitube A[®], then analysis using liquid chromatography coupled with diode array detection (UPLC-DAD, Acquity, Waters). **Results:** Toxicological screening revealed the presence of strychnine in the blood sample. This was corroborated by the patient, who explained that she had swallowed a whole bottle of Nux vomica mother tincture, as an emetic during a bulimic episode. This corresponded to 212 mg strychnine ingested. No other toxic, drug or narcotic substance was detected by the toxicological screening performed at admission. The therapeutic patient management consisted of symptomatic medication by diazepam and paracetamol, and monitoring biological parameters and vital functions including breathing functions. Determination of strychnine concentrations in blood samples contributed to the control of poisoning evolution. A blood concentration of 3 mg/L was first evaluated at admission of the patient, followed by a progressive decrease to 0.5 mg/L on the second day,

* Isabelle Morel, isabelle.morel@chu-rennes.fr

with the favourable clinical evolution of the patient. **Conclusion:** Although strychnine poisoning has become exceptional today, it should be kept in mind and should still be tested for during toxicological screening.

Key words: Strychnine, Nux vomica, acute poisoning, UPLC-DAD

Reçu le 7 octobre 2011, accepté après modifications le 2 décembre 2011

Publication en ligne le 3 février 2012

1 Introduction

Nux vomica est une spécialité homéopathique indiquée dans le traitement de troubles digestifs et du comportement. La teinture mère est obtenue à partir de la graine séchée de *Strychnos nux-vomica* L. Ce petit arbre du sud-est asiatique de la famille des Loganiacées produit une noix vomique utilisée depuis longtemps en médecine chinoise dans le traitement des maladies circulatoires ou de l'arthrite [1]. En 1818, Pelletier et Caventou découvrirent que la noix était composée de 1 à 3 % d'alcaloïdes dont la strychnine et la brucine [2]. Ces deux alcaloïdes sont des composés basiques de structure chimique bisindole monomérique (figure 1).

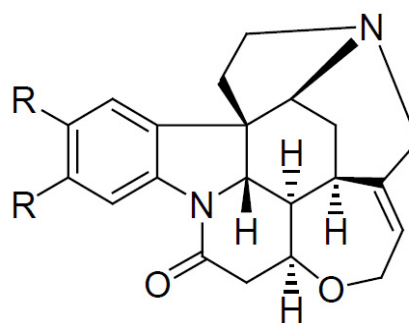
La strychnine utilisée comme rodenticide ou taupicide, a été employée comme médicament, à des fins criminelles [3] et dans des suicides [4], notamment en milieu rural [5]. Ces intoxications sont désormais exceptionnelles (la strychnine est interdite à la vente). Elle est retrouvée parfois comme adultérant de stupéfiants [6].

Les premiers signes de l'intoxication à la strychnine surviennent 15 à 30 minutes après l'ingestion à type de manifestations neurosensorielles. Puis la victime présente des spasmes musculaires, une hypertonie musculaire prédominant aux muscles extenseurs et des convulsions généralisées respectant la conscience et espacées de périodes de relaxation sans désorientation. Une insuffisance respiratoire par paralysie des muscles du diaphragme, une insuffisance rénale et une rhabdomyolyse sont des complications décrites [7,8]. Les examens biologiques peuvent montrer une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK), une acidose métabolique et une hyperlactatémie, disparaissant avec l'arrêt des myoclonies [7].

Nous rapportons le cas d'une jeune femme boulimique ayant volontairement ingéré un flacon (200 mL) de teinture mère homéopathique de Nux vomica. L'évolution des signes cliniques et les résultats des dosages biologiques et toxicologiques sont décrits et discutés dans ce travail.

2 Description du cas

Une femme de 22 ans, souffrant de troubles du comportement alimentaire, a contacté le centre antipoison après avoir ingéré volontairement 200 mL de teinture mère de Nux vomica, correspondant à une dose de 212 mg de strychnine soit 3,5 mg/kg. C'est une dose considérée comme létale en absence de prise en charge [9,10]. Avant l'arrivée des secours, la



strychnine (1), R=H
brucine (2), R=OCH₃

Fig. 1. Structures chimiques de la strychnine et de la brucine (2,3-diméthoxy-strychnine).

patiente se plaignait d'une gêne respiratoire et de douleurs musculaires spastiques, entraînant une chute avec traumatisme crânien sans perte de connaissance.

À son admission aux urgences du CHU de Rennes, le score de Glasgow était coté à 15, la fréquence respiratoire à 25 mouvements par minute, la fréquence cardiaque à 120/min, la pression artérielle était de 120/83 mmHg, la saturation en oxygène de 97 % en air ambiant et la température à 38,1 °C. La patiente bien orientée ne se plaignait ni de céphalée, ni de déficit sensitivomoteur mais d'une impossibilité d'inspirer profondément.

Les examens biologiques sanguins montraient une pO₂ à 102 mmHg, pCO₂ à 33 mmHg avec un CO₂ total à 21 mM, une hypokaliémie à 3,3 mM, une hyperchlorémie à 112 mM et une hyperglycémie à 8,9 mM. Les lactates étaient à 4,7 mM sans acidose (pH à 7,40) et la CPK n'était pas augmentée (87 UI/L). La bandelette urinaire a mis en évidence une hyperglycosurie et une acétonurie.

La prise en charge médicale a consisté initialement en une surveillance en unité de soins continus, une hydratation et un traitement symptomatique avec diazépam (1 mg/kg/j) et paracétamol (4 g/j) par voie parentérale puis *per os*. La patiente a rapidement été transférée dans une unité d'hospitalisation de courte durée. Douze heures après son admission, la concentration en lactate était redevenue normale, et les CPK légèrement augmentées (280 UI/L) ainsi qu'à la 44^e heure (241 UI/L) mais sans rhabdomyolyse cliniquement décelée.

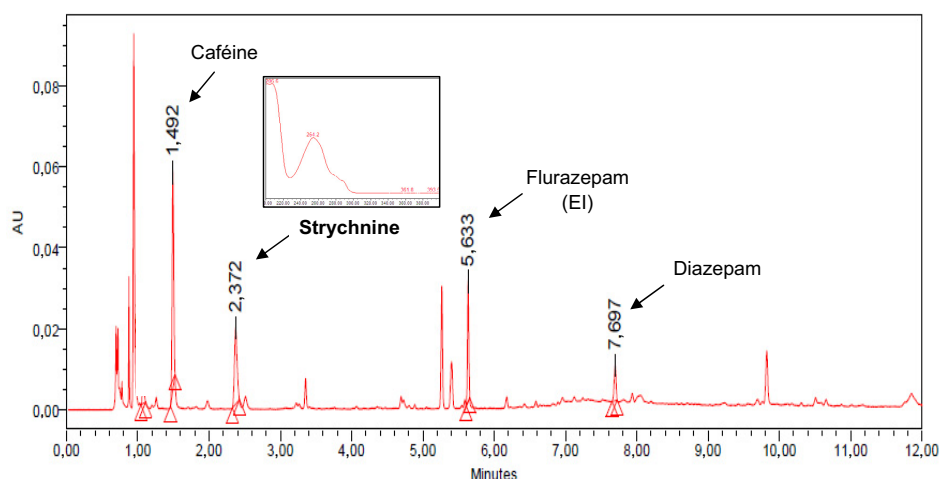


Fig. 2. Chromatogramme et spectre UV de la strychnine obtenus par LC-DAD lors du screening toxicologique.

Dès la prise en charge hospitalière de la patiente, la strychnine a été mise en évidence dans le plasma. L'évolution de sa concentration plasmatique a été suivie au cours de l'hospitalisation. La patiente sortira deux jours après son admission, en bonne santé et une prise en charge ambulatoire de ses troubles du comportement alimentaire.

3 Matériel et méthodes

À l'arrivée de la patiente dans le service des urgences, un screening toxicologique a été réalisé sur un échantillon sanguin par une méthode de chromatographie liquide couplée à un détecteur à barrette de diodes (UPLC-DAD). La comparaison des spectres d'absorbance UV obtenus à une bibliothèque de référence a permis d'identifier la strychnine ainsi que du diazepam, administré à la patiente dès son hospitalisation.

Plus précisément, afin de réaliser ce screening toxicologique, 1 mL d'échantillon plasmatique de la patiente est extrait au moyen de Toxitubes A[®] (Varian, les Ulis, France) en présence de l'étalon interne (Flurazepam – 10 mg/mL – Sigma Aldrich). Après agitation par retournements et centrifugation, la phase organique est évaporée et reprise par 100 µL d'un mélange acétonitrile–5 mM acétate d'ammonium (15:85 v/v) à pH=3,8 puis transférée dans un flacon pour analyse chromatographique. Cet extrait plasmatique (7 µL) est analysé par UPLC-DAD, (Acquity, Waters) élué sur une colonne C18 (2,1 × 150 mm, 1,7 µm, Acquity UPLC, BEH, Waters) à un débit de 0,45 mL/min à 55 °C. La phase mobile, initialement constituée d'acétate d'ammonium 5 mM pH = 3,8, évolue selon un gradient avec l'acétonitrile dont la proportion augmente progressivement jusqu'à 25:75 (v/v) à 11,2 minutes puis à 100 % d'acétonitrile jusqu'à la fin d'analyse, à 12 minutes. Dans ces conditions, la strychnine est détectée à un temps de rétention de 2,37 minutes et le diazepam à 7,69 minutes. La concentration en strychnine est calculée à 254 nm à partir d'une gamme d'étalonnage préparée par surcharge de plasma par des concentrations connues en strychnine puis traitée dans les conditions identiques d'extraction et de dosage que pour l'échantillon de la patiente. Les paramètres de validation de la méthode de dosage de la strychnine

par UPLC-DAD (LOD = 0,02 mg/L et LOQ = 0,05 mg/L) présente une sensibilité suffisante pour mettre en évidence une intoxication à la strychnine, puisque les concentrations toxiques reportées dans la littérature sont de l'ordre de 0,075–0,1 mg/L [11]. D'autres méthodes de dosage de la strychnine basées sur la chromatographie en phase liquide couplée soit à une détection UV [12], soit à une spectrométrie de masse [13] ou encore utilisant l'électrophorèse capillaire [14] ont été décrites dans la littérature. La méthode de dosage reportée ici présente l'avantage supplémentaire de permettre de détecter rapidement la strychnine au cours d'un simple screening toxicologique.

Afin d'étudier la composition du contenu du flacon de teinture mère Nux vomica ayant été totalement ingéré par la patiente, une autre analyse a été effectuée ultérieurement après rinçage des parois intérieures du flacon par du méthanol. L'échantillon méthanolique est analysé par une technologie différente de celle précédemment décrite et qui correspond à une chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS). Ce système analytique offre un panel plus large des composés à rechercher en bibliothèque, permettant d'identifier à la fois la strychnine et d'autres substances d'origine végétale pouvant être contenues dans la teinture mère de Nux vomica. Ainsi, les conditions chromatographiques correspondent à une séparation, après injection de 1 µL d'échantillon, sur une colonne capillaire (HP-5ms, 30 m, 0,25 mm, 0,25 µm, Agilent) par gradient linéaire de température de 50 °C à 280 °C, la température de l'injecteur étant de 250 °C, celle du détecteur de 280 °C, et la détection par spectrométrie de masse quadripolaire étant effectuée en mode scan.

4 Résultats et discussion

Lors du screening toxicologique effectué par UPLC-DAD à l'admission (T 0h) de la patiente, il a été identifié, en plus de la strychnine, de la caféine provenant vraisemblablement de la consommation de café, l'étalon interne flurazepam ainsi que du diazepam administré lors de la prise en charge de la patiente (figure 2). La strychnine a ensuite été dosée par cette technique d'UPLC-DAD à différents temps d'hospitalisation qui

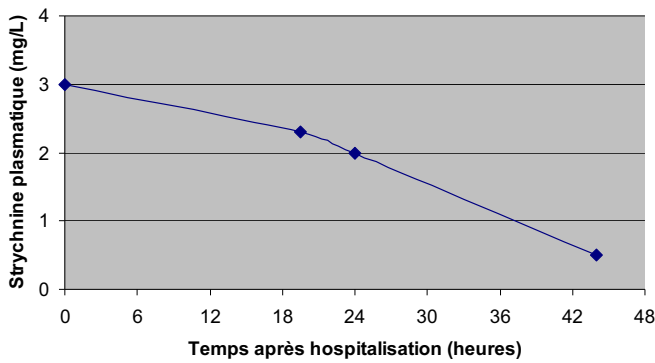


Fig. 3. Évolution en fonction du temps (en heures) des concentrations plasmatiques (mg/L) en strychnine (◆).

correspondent à T 0h, à T 20h, à T 24h et à T 44h. Une décroissance des concentrations plasmatiques en strychnine a été observée au cours du temps avec des valeurs allant de 3 mg/L à T 0h, à 2,3 ; 2 puis 0,5 mg/L (figure 3).

Nos résultats analytiques concordent avec la quantité importante d’alcaloïdes ingérée, soulignant le risque potentiellement léthal de cette intoxication ; les concentrations plasmatiques sont considérées comme toxiques entre 0,075 et 0,1 mg/L et létales entre 0,2 et 2 mg/L [11]. D’autres auteurs ont reporté des concentrations sanguines toxiques à partir de 2 mg/L pouvant être létales à partir de 10 mg/L [12].

L’analyse par GC-MS du contenu du flacon de la teinture mère Nux vomica a mis en évidence la présence majoritaire de strychnine, ainsi que de la brucine dont les effets toxiques sont moins importants que ceux de la strychnine. D’autres composés ont été identifiés dans cette teinture mère, tels que des acides gras (figure 4). Ces autres composés, et notamment la brucine, n’ont pas été retrouvés lors du screening toxicologique initial réalisé par UPLC-DAD sur le plasma de la patiente.

L’intoxication à la strychnine est très rare mais reste grave et potentiellement mortelle [15]. Dans le cas que nous présentons, la patiente a bénéficié d’une prise en charge rapide qui a grandement amélioré le pronostic [16].

La strychnine est absorbée rapidement au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, la liaison aux protéines plasmatiques est faible et elle est rapidement distribuée aux tissus périphériques avec un large volume de distribution (13 L/kg) [17,18]. Elle est métabolisée, selon un mécanisme inductible, par les CYP450 des microsomes hépatiques en strychnine-N-oxyde et autres composés inactifs [11,19]. De 1 à 30 % de la strychnine ingérée est excrétée sous forme inchangée dans les urines [4]. Chez l’Homme une demi-vie d’élimination comprise entre 10 et 16 heures selon les auteurs est rapportée [20]. Dans notre observation, elle est deux fois plus longue, calculée à 28 heures.

Au niveau du système nerveux central, la strychnine agit comme un antagoniste compétitif des récepteurs à la glycine [21]. Ce neuromédiateur entraîne une hyperpolarisation des

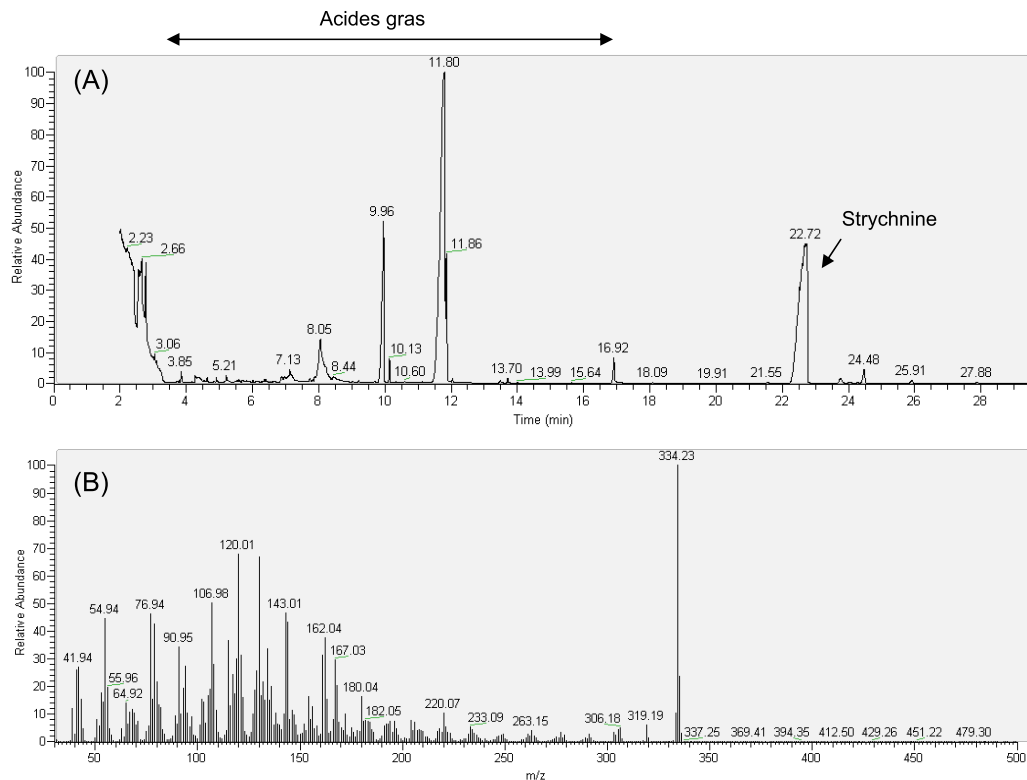


Fig. 4. Chromatogramme (A) et spectre de masse (B) de la strychnine obtenus par analyse GC-MS de la dilution méthanolique de teinture mère Nux vomica.

cellules post-synaptiques en augmentant la conductance aux ions chlore [22]. La strychnine bloque la fixation de la glycine aux récepteurs post-synaptiques. Elle bloquerait également au niveau des interneurons de la moelle épinière l'action de l'acide gamma aminobutyrique (GABA) et agirait comme un antagoniste non compétitif des récepteurs à l'acétylcholine, et comme un antagoniste compétitif de certains sous type de récepteurs nicotiniques [23]. De ces modes d'action résultent les manifestations cliniques de l'intoxication à la strychnine. Le principal risque de cette intoxication est l'arrêt respiratoire dû au dysfonctionnement du diaphragme et des muscles thoraciques [17]. Le traitement est symptomatique visant à stopper rapidement les contractions musculaires par l'emploi de benzodiazépines, plus rarement de propofol ou de curare, d'assurer une respiration efficace, de lutter contre l'hyperthermie et de corriger les troubles métaboliques [16].

5 Conclusion

Nous rapportons un premier cas d'intoxication aiguë volontaire avec de la teinture mère de *Nux vomica*. Les signes observés sont conformes à ceux décrits dans les intoxications à la strychnine, dont la présence rapide dans le sang a été confirmée par un dosage quantitatif.

La réalisation de ce dosage est discutée dans la littérature [24] ; la concentration plasmatique n'étant pas reliée à la gravité des signes. Cependant, les dosages successifs mettent en évidence une demi-vie d'élimination variable selon les individus, et permettent ainsi d'adapter au mieux le traitement par benzodiazépine réduisant alors la durée d'hospitalisation notamment en secteur de soins intensifs.

Conflits d'intérêts. Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

Références

- Guizhi M. The long period clinical observation of the effect of *Strychnos nux-vomica* on Kaschin-Beck's disease. *Chinese J Regional Dis Prev Ther.* 1996; 11: 120–124.
- Pelletier J, Caventou JB. Mémoire sur un nouvel alcali végétal (la strychnine) trouvé dans la fève de Saint-Ignace, la noix vomique, etc. *Ann Chim Phys. Paris* : Crochard 1819 : tome 10, 142–176.
- Benomran FA, Henry JD. Homicide by strychnine poisoning. *Med Sci Law.* 1996; 36: 271–273.
- Wood DM, Webster E, Martinez D, Dargan PI, Jones AL. Case report: Survival after deliberate strychnine self-poisoning, with toxicokinetic data. *Crit Care.* 2002; 6: 456–459.
- Burn DJ, Tomson CR, Seviour J, Dale G. Strychnine poisoning as an unusual cause of convulsions. *Postgrad Med J.* 1989; 65(766): 563–564.
- Decker WJ, Baker HE, Tamulinas SH. Two deaths resulting from apparent parenteral injection of strychnine. *Vet Hum Toxicol* 1982; 24: 161–162.
- Boyd RE, Brennan PT, Deng JF, Rochester DF, Spyker DA. Strychnine poisoning. Recovery from profound lactic acidosis, hyperthermia, and rhabdomyolysis. *Am J Med.* 1983; 74(3): 507–512.
- Heiser JM, Daya MR, Magnussen AR, Norton RL, Spyker DA, Allen DW, Krasselt W. Massive strychnine intoxication: serial blood levels in a fatal case. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1992; 30: 269–283.
- Perper JA. Fatal strychnine poisoning – A case report and review of literature. *J Forensic Sci.* 1985; 30: 1248–1255.
- Makarovsky I, Markel G, Hoffman A, Schein O, Brosh-Nissimov T, Tashma Z, Dushnitsky T, Eisenkraft A. Strychnine – A killer from the Past. *Isr Med Assoc J.* 2008; 10(2): 142–145.
- Moffat AC, Osselton MD, Windopp B, Watts J. *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons.* London, UK: Pharmaceutical Press 2011: 2070.
- Duverneuil C, Lorin de la Grandmaison G, de Mazancourt P, Alvarez JC. Liquid chromatography/photodiode array detection for determination of strychnine in blood: a fatal case report. *Forensic Sci Int.* 2004; 141(1): 17–21.
- Choi YH, Sohn YM, Kim CY, Oh KY, Kim J. Analysis of strychnine from detoxified *Strychnos nux-vomica* seeds using liquid chromatography-electrospray mass spectrometry. *J Ethnopharmacol.* 2004; 93: 109–112.
- Fu S, Zangh X, Zhang X, Xu Q, Xiao H, Liang X. Physicochemical characterization of the *Strychnos* alkaloids by capillary zone electrophoresis. *Anal Sci.* 2005; 21: 1303–1308.
- Parker AJ, Lee JB, Redman J, Jolliffe L. Strychnine poisoning: gone but not forgotten. *Emerg Med J.* 2011; 28: 84.
- Chan YC, Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS. *Strychnine in Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* NY: McGraw-Hill Medical 2006.
- Teitelbaum DT, Ott JE. Acute strychnine intoxication. *Clin Toxicol.* 1970; 3: 267–273.
- Sgaragli GP, Mannaioni PF. Pharmacokinetic observations on a case of massive strychnine poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1973; 6: 533–540.
- Adamson RH, Fouts JR. Enzymatic metabolism of strychnine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1959; 127: 87–91.
- Palatnick W, Meatherall R, Sitar D, Tenebein M. Toxicokinetics of acute strychnine poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997; 35: 617–620.
- Laube B, Maksay G, Schemm R, Betz H. Modulation of glycine receptor function: a novel approach for therapeutic intervention at inhibitory synapses? *Trends Pharmacol.* 2002; 23: 519–527.
- Lynch JW. Molecular structure and function of the glycine receptor chloride channel. *Physiol Rev.* 2004; 84: 1051–1095.
- Jensen AA, Gharagozloo P, Birdsall NJ, Zlotos DP. Pharmacological characterisation of strychnine and brucine analogues at glycine and alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol.* 2006; 539: 27–33.
- Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, Phillips SD, Donovan JW. *Rodenticides in critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient.* Philadelphia, PA: Elsevier Mosby 2005: 963–974.