

UNIVERSITE DE LIMOGES

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 081222 1

Faculté de Médecine



ANNÉE 1995

THESE N° 407/1

**L'INTOXICATION A LA
STRYCHNINE
A PROPOS DE 73 CAS**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 3 Février 1995

par

Valéry BILLY

né le 13 Mars 1963 à Niort (Deux-Sèvres)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur R.GAY
Monsieur le Professeur D. DUMONT.....
Monsieur le Professeur G. LACHATRE
Monsieur le Professeur G. OUTREQUIN.....
Monsieur le Docteur D. CAILLOCE.....

PRESIDENT
JUGE
JUGE
JUGE
MEMBRE INVITE

ex: 3

Sibil:

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 1995



THESE N° 407

L'INTOXICATION A LA STRYCHNINE A PROPOS DE 73 CAS

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 3 Février 1995

par

Valéry BILLY

né le 13 Mars 1963 à Niort (Deux-Sèvres)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur R.GAY	PRESIDENT
Monsieur le Professeur D. DUMONT.....	JUGE
Monsieur le Professeur G. LACHATRE	JUGE
Monsieur le Professeur G. OUTREQUIN	JUGE
Monsieur le Docteur D. CAILLOCE.....	MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE,
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE A
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	THERAPEUTIQUE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A mon père

A ma mère

A ma famille

A mes amis sincères

A Monsieur le Professeur GAY

Professeur des universités de réanimation médicale
Médecin des hôpitaux
Chef de service

Vous m'avez fait le grand honneur de diriger ce travail et de
présider le jury.

Votre rigueur, votre disponibilité et votre compétence sont
pour moi des exemples.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur OUTREQUIN

Professeur des universités d'anatomie

Biologiste des hôpitaux

Chef de service

J'ai admiré la qualité de votre enseignement et l'étendue de vos connaissances.

Votre présence au sein du jury de ce travail me touche profondément.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur DUMONT

Professeur des universités de médecine du travail

Médecin des hôpitaux

Votre disponibilité et l'intérêt que vous avez porté à ce travail ont été pour moi un encouragement.

Veillez recevoir ici le témoignage de ma reconnaissance et l'expression de ma considération.

A Monsieur le Professeur LACHATRE

Professeur des universités de toxicologie

Biologiste des hôpitaux

Chef de service

Votre compétence et vos conseils judicieux ont été pour moi source de réconfort.

Vous me faites l'honneur de bien vouloir me juger. Je vous en remercie profondément.

A Monsieur le Docteur CAILLOCE

Vos suggestions et votre disponibilité de tous les instants m'ont permis de progresser dans l'élaboration de ce travail.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

PLAN

INTRODUCTION

HISTORIQUE

BOTANIQUE

UTILISATIONS ET PRESENTATIONS

- I) Médecine humaine
- II) Médecine vétérinaire
- III) Rodenticides
- IV) Poisons

PHARMACOLOGIE

- I) Propriétés physicochimiques
- II) Toxicocinétique
- III) Toxicodynamie

CLINIQUE DE L'INTOXICATION AIGUE

- I) Mode d'intoxication à la strychnine
- II) Les prodromes
- III) Phase d'état
- IV) Complications
- V) Evolution
- VI) Séquelles

DIAGNOSTIC

TRAITEMENT

- I) Contrôle des crises convulsives
- II) Contrôle de la fonction respiratoire
- III) Elimination du toxique
- IV) Correction des désordres métaboliques

LEGISLATION ACTUELLE

ETUDE

- I) Le cadre
- II) Méthodologie
- III) Résultats
- IV) Discussion

CONCLUSIONS

INTRODUCTION

L'intoxication est le résultat de l'action d'un poison susceptible d'altérer gravement les fonctions vitales ou même de causer la mort. C'est le cas de l'intoxication à la strychnine dont l'origine est le plus souvent volontaire dans un but suicidaire.

La strychnine, connue depuis des siècles pour ses propriétés toxiques, est un alcaloïde extrait d'arbres tropicaux du genre *strychnos*. Ni son utilisation décroissante dans la pharmacopée, ni les nouvelles législations, parues en 1982 et en 1984, limitant son emploi en agriculture, n'ont réussi à faire tomber la strychnine dans l'oubli. De plus, des découvertes récentes concernant son mécanisme d'action et son usage comme substitut de la cocaïne lui donnent un nouvel essor. La relative fréquence des intoxications volontaires à la strychnine, en Limousin ces dernières années, prouve que son utilisation reste toujours d'actualité et constitue la base de ce travail.

Après quelques rappels historiques et botaniques, seront abordés les principales utilisations de la strychnine et ses propriétés physicochimiques. Ces dernières ont permis de développer ses aspects toxicocinétiques notamment la variabilité de sa tolérance selon les individus, la détermination des doses toxique et létale puis les caractéristiques de son métabolisme principalement hépatique.

Les aspects toxicodynamiques de ce poison chez l'homme ont permis de comprendre son mécanisme d'action. La strychnine est un inhibiteur compétitif de la glycine au niveau des récepteurs postsynaptiques du motoneurone expliquant ainsi son action excitatrice sur le système nerveux à l'origine de crises convulsives.

Le diagnostic de l'intoxication à la strychnine s'appuie sur un tableau clinique évocateur et parfois sur le dosage du poison dans le sang ou dans les urines. Les diverses complications possibles: arrêt cardiorespiratoire, acidose métabolique, rhabdomyolyse, insuffisance rénale et hyperthermie grèvent le pronostic.

Le diazépam est le médicament de première intention dans ce type d'intoxication où tout retard dans la prise en charge peut être fatal. Différentes autres thérapeutiques sont également discutées.

L'étude rapportée ici comporte une série de 73 cas recueillis de 1973 à 1994, au CHRU de Limoges. L'analyse de ce collectif a mis en évidence l'existence d'une population à risque. Pour ce qui concerne les modalités de traitement, les résultats montrent que la lutte dans ce type d'intoxication n'est pas systématiquement perdue d'avance en dépit du caractère inéluctable que lui confèrent certains médecins.

HISTORIQUE

La noix vomique fut introduite en Allemagne, dès le XVI^{ème} siècle, comme raticide et poison des animaux vecteurs de la peste. Elle est utilisée pour la première fois en médecine, en 1540, pour ses vertus stimulantes, mais il faut attendre 200 ans avant de voir son usage se répandre (97).

Jusqu'au début du XIX^{ème} siècle, on se refusait à croire à l'existence d'alcalis végétaux, car toutes les substances organiques extraites du règne végétal présentaient une réaction acide ou neutre.

Dès 1804, SEGUIN puis SERTUERNER avaient cependant isolé de l'opium une substance organique qui se combinait aux acides, mais ces travaux n'avaient pas convaincu les chimistes contemporains. Il fallut attendre la publication complète du mémoire de SERTUERNER sur la morphine, paru en 1817, pour être persuadé qu'il existe bien des alcalis végétaux.

Cette découverte fit sensation et excita aussitôt le zèle des chimistes qui ne tardèrent pas à croire que les végétaux toxiques, doués de propriétés physiologiques énergiques et utilisés empiriquement en médecine, devaient ces qualités aux alcalis végétaux: c'est ainsi que fut introduite la notion de "principe actif".

Parmi les chimistes qui, en ce début du XIX^{ème} siècle, obtinrent le plus de succès dans ces recherches, il faut citer les noms des pharmaciens français PELLETIER et CAVENTOU. Après leur découverte de la quinine, ils parvinrent, en 1818, à isoler le principe actif de la fève de Saint-Ignace et de la noix vomique, sous forme d'une substance blanche, cristalline, à laquelle ils donnèrent le nom de strychnine (100).

Peu de temps après, l'action de la strychnine au niveau de la moelle épinière fut démontrée, en 1819, par le physiologiste français MAGENDIE (97) et sa composition établie par REGNAULT, en 1839 (35).

C'est seulement en 1905 que SHERRINGTON, neurologue anglais, montra que la strychnine n'agit pas en excitant le neurone moteur, mais en s'opposant à l'inhibition du motoneurone (53).

La synthèse totale de la strychnine, permettant de décrire complètement sa formule moléculaire, fut réalisée en 1954 par ROBINSON et WOODWARS (47, 55, 84, 99).

BOTANIQUE

La strychnine est un alcaloïde extrait de certaines plantes du genre *strychnos*, établi par LINNE en 1737. Celui-ci appartient à la famille des loganiacées et compte environ 200 espèces d'arbres et d'arbustes, parfois grimpants, des régions tropicales d'Afrique, d'Amérique, d'Asie et d'Océanie (84, 118).

Les *strychnos* sont de toxicité très variable:

- Certains sont absolument inoffensifs, comme le *Strychnos potatorum* ou *Strychnos* des buveurs, utilisé pour la purification de l'eau en Inde. De même, le *Strychnos spinosa* donne des fruits dont la pulpe est recherchée par les indigènes d'Afrique centrale (29).

- D'autres contiennent des alcaloïdes curarisants. Ils sont utilisés par les indiens d'Amérique du sud comme poisons de flèches. Le plus connu est le *Strychnos toxifera* (99).

- Les derniers renferment des alcaloïdes tétanisants parmi lesquels la strychnine et la brucine. Le *Strychnos icaja* est à l'origine du célèbre M'Boundou, poison d'épreuve en Afrique équatoriale, et le *Strychnos tieute*, est utilisé comme poison de flèche en Indonésie et en Malaisie (29). Cependant, les plus importants sont le *Strychnos nux vomica* et le *Strychnos ignatii*.

I) LE STRYCHNOS NUX VOMICA OU VOMIQUIER

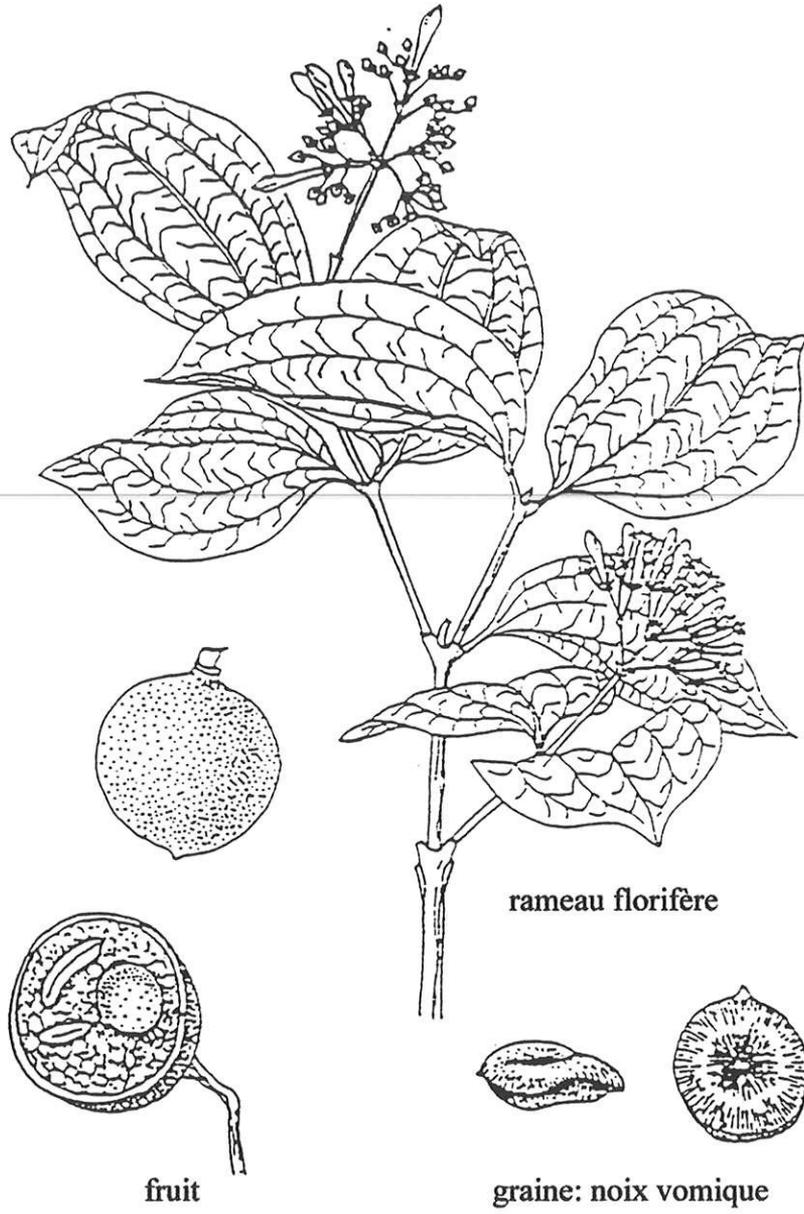
Le vomiquier est un arbre des régions tropicales. On le trouve en forêt à faible altitude en Inde orientale et méridionale, au Bangladesh, à Ceylan, en Asie du sud-est (Cambodge, Laos, sud du Viêt-nam, nord de la péninsule malaysienne), dans l'archipel des Philippines et dans le nord de l'Australie (54).

Il s'agit d'un arbre de 10 à 15 mètres de haut, dont le tronc présente une écorce lisse et grisâtre dite fausse angusture à la suite d'une confusion avec celle de l'angusture vraie (*Galipea cusparia*). Ses branches, irrégulières et tortueuses, portent des feuilles opposées, persistantes, et de forme ovale. Ses fleurs sont blanches en cymes terminales et son fruit se présente comme une baie cortiquée, globuleuse, de trois à six centimètres de diamètre, dont la pulpe blanche et visqueuse renferme deux à cinq graines, appelées communément noix vomiques.

Les noix vomiques sont des graines discoïdes d'environ cinq millimètres d'épaisseur sur 20 à 25 de diamètre, à bords à peine renflés, l'une des faces étant légèrement concave, l'autre un peu convexe. De teinte gris clair à gris verdâtre, elles présentent un aspect satiné dû à un duvet de poils soyeux et serrés. Cette graine est très dure et ne peut être coupée qu'après ramollissement dans l'eau bouillante. Enfin, bien qu'inodore, la noix vomique est caractérisée par une saveur extrêmement amère (13, 99). Son amertume est telle qu'un gramme dans un mètre cube d'eau communique encore à ce liquide une saveur amère très sensible (40). Les fruits étant arrivés à maturité, les graines sont lavées et débarrassées de leur pulpe, puis séchées au soleil (54).

La strychnine représente 45 à 50 p. 100 de l'ensemble des alcaloïdes de la noix vomique (47). Il est important de noter que, si la graine du vomiquier est l'organe le plus riche en alcaloïdes, les différentes parties de la plante en renferment également (118). L'écorce du tronc contient surtout de la brucine (137), laquelle, avec des propriétés analogues à celles de la strychnine, est cependant huit à dix fois moins active (6, 73).

Malgré sa traduction par "noix vomique", la *Nux vomica* n'est pas un émétique. Le terme *vomica* signifie "dépression" ou "cavité", caractéristique de la graine du strychnos que la légende attribue à l'empreinte du Créateur (51).



fruit

graine: noix vomique

Le vomiquier et la noix vomique

II) LE *STRYCHNOS IGNATII* OU FEVE DE SAINT-IGNACE

Originnaire des Philippines, la fève de Saint-Ignace fut introduite en Europe en 1699 par les Pères Jésuites qui la nommèrent *Faba Sancti-Ignatii*, du nom d'Ignace de Loyola, fondateur de l'ordre.

Le *Strychnos ignatii* est un arbuste grimpant, à larges feuilles ovales dont les fruits globuleux, plus volumineux que ceux du vomiquier (jusqu'à 13 centimètres de diamètre), renferment de nombreuses graines (20 à 30) dans une pulpe jaunâtre. De forme ovoïde, celles-ci mesurent 20 à 30 millimètres de long sur 15 à 20 de large. Leur teinte est gris brunâtre et leur consistance très dure; elles sont inodores et de saveur extrêmement amère. La fève de Saint-Ignace renferme des alcaloïdes identiques à ceux contenus dans la noix vomique mais avec une proportion plus élevée de strychnine (60 %); elle est donc plus toxique, mais beaucoup plus rare (99).

UTILISATIONS ET PRESENTATIONS

I) MEDECINE HUMAINE

1) Utilisations thérapeutiques

Autrefois, la strychnine ainsi que diverses préparations galéniques (poudre, extrait et teinture de noix vomique, gouttes amères de Baumé, teinture de fève de Saint-Ignace) étaient souvent employées en médecine humaine pour leurs propriétés stimulantes du système nerveux central en particulier pour le traitement des paralysies. La strychnine est actuellement placée dans la liste des substances dopantes interdites en compétition sportive. Elle aurait été utilisée par des sportifs de façon empirique principalement pour ses effets toniques dans les sports nécessitant une grande puissance musculaire (29).

Elle était également utilisée pour le traitement de la diphtérie maligne (35), du *delirium tremens*, de l'intoxication aux barbituriques (84, 98), des rhumatismes chroniques, de la goutte et des morsures de serpents (28). Il ne sera passé en revue que ses indications les plus récentes, même si beaucoup affirme que la strychnine n'a aucune valeur thérapeutique prouvée (39, 42, 51, 69, 101, 142).

A) L'hyperglycémie non cétotique

L'hyperglycémie non cétotique est un trouble du métabolisme d'un acide aminé essentiel, la glycine, qui provoque son augmentation dans le sang, les urines, le liquide céphalorachidien et le tissu cérébral. Il s'agit d'une maladie enzymatique héréditaire dont les manifestations cliniques associent convulsions avec électroencéphalogramme pathologique, développement psychomoteur anormal, détresse respiratoire, léthargie, nausées et vomissements. Son évolution est le plus souvent une mort précoce. Certains auteurs ont utilisé la strychnine, comme thérapeutique, pour son action antagoniste de celle de la glycine au niveau des membranes postsynaptiques des motoneurones (2, 56). Ils ont obtenu quelques améliorations cliniques et

électroencéphalographiques, mais l'évolution de la maladie chez ces patients n'est pas pour autant satisfaisante (78).

B) Les hétérophories

L'hétérophorie, ou strabisme latent, est une affection fréquente mais le plus souvent asymptomatique. Elle provoque parfois des céphalées, une gêne à la lecture prolongée, une fatigue à la conduite automobile ou dans les salles de spectacle. Le collyre de sulfate de strychnine, seul ou associé à une rééducation orthoptique, est efficace dans 75 p. 100 des cas environ (24).

C) L'énurésie

Dans le traitement de certaines énurésies fonctionnelles, la strychnine est utilisée en association avec notamment l'atropine, l'éphédrine et le barbital. Grâce à son action parasymphicolytique, l'atropine provoque une relaxation du muscle vésical tandis que l'éphédrine, stimulant des récepteurs alpha, augmente la résistance à l'écoulement au travers du sphincter vésical. Enfin la strychnine, en se comportant comme un myotonique au niveau des muscles du plancher de la vessie et du sphincter externe de l'urètre, entraîne une résistance à l'écoulement (127).

D) Les anémies aplasiques chroniques

Le nitrate de strychnine s'est révélé efficace dans le traitement des anémies aplasiques chroniques, probablement en stimulant l'érythropoïèse par l'intermédiaire de la moelle épinière et des neurones viscéraux qui innervent la moelle osseuse (98).

E) L'impuissance

En association avec d'autres alcaloïdes tels que la yohimbine et la thioridazine, le sulfate de strychnine apparaît bénéfique dans le traitement des impuissances dont la cause ne serait ni un désordre hormonal, ni une pathologie vasculaire, ni un trouble psychique. Ce traitement, dont le taux de réussite est d'environ 65 p. 100, constitue une alternative à la chirurgie (119).

F) Les apnées du sommeil

L'apnée du sommeil est le plus souvent la conséquence d'une occlusion périodique de l'oropharynx par déficience musculaire, les forces dilatatrices développées par le tenseur du voile du palais et le génioglosse ne pouvant plus compenser la dépression inspiratoire pharyngée. La strychnine réduit significativement la fréquence et la durée de ces apnées en améliorant le tonus musculaire défaillant (111).

2) Présentations thérapeutiques

En 1986, Bézanger-Beauquesne comptait 53 spécialités allopathiques et homéopathiques contenant de la noix vomique ou ses dérivés (13). Aujourd'hui, il ne subsiste que 16 médicaments de ce type disponibles dans la pharmacopée française.

Neuf produits allopathiques:

Climaxol®

Crème Rap®

Curoveinyl®

Digestobiase®

Elixir Grez®

Pastilles Jessel®

Quintonine® →

Yse®

Yse glutamique®

Sept produits homéopathiques:

Carominthe®

Céphyl®

Cocculine®

Homéopathie Abbé Chaupitre® formules n° 7, 15, 18, 82, 83, 88

Homéopathie Boribel® granules n° 3

Neurocynésine®

Tonique végétal®

Les indications sont des troubles nerveux (asthénie, surmenage, céphalée, mal des transports, impuissance) et des troubles digestifs (pyrosis, éructation, aérophagie, ballonnement, inappétence, anorexie).

II) MEDECINE VETERINAIRE

La strychnine est utilisée en médecine vétérinaire pour ses propriétés stimulantes du rumen et du système nerveux central (98). Huit produits sont à ce jour disponibles en France dont quatre sont des médicaments allopathiques:

Biomuryl®
 Rumiquinol®
 Strynervène Canin®
 Strynervène Equin®

Les autres sont des médicaments homéopathiques pour les troubles nerveux et le mal des transports:

Homéocalm®
 Homéovia®
 PVB galactorrhée®
 PVB sédatif nerveux®

III) RODENTICIDES

Les pesticides sont des agents chimiques employés dans la lutte contre les parasites ou les ravageurs des cultures. Ils comprennent les herbicides, les insecticides, les fongicides et les rodenticides. Ces derniers, utilisés contre les rongeurs, sont à base d'anticoagulant (inhibiteurs de la vitamine K), d' α -chloralose ou de strychnine (21, 115). Bien que l'utilisation de la strychnine soit interdite dans le cadre de la lutte individuelle par les arrêtés du 24 février 1982 et du 9 octobre 1984 (3, 4), elle demeure néanmoins disponible pour la confection d'appâts empoisonnés lors d'une lutte collective, organisée durant une période déterminée par l'intermédiaire de groupements ruraux (10). Elle est délivrée en pharmacie sous forme de paillettes blanches de sulfate de strychnine, dosées à un milligramme.

Malgré le retrait de la vente en droguerie de nombreux produits contenant de la strychnine et utilisés comme rodenticides, ceux-ci restent encore nombreux en milieu rural. Les plus connus sont:

Taupicine®
 Taupicide®
 Taupinol®
 Taupinal®
 Taupimort®
 Tue taupe®
 Destructor®

IV) POISONS

En Asie du sud-est et en Afrique centrale, la strychnine était employée comme poison de flèche et poison d'épreuve (9, 35). Ces pratiques tendent à régresser, cependant dans certaines tribus du Zaïre, l'utilisation de la strychnine comme poison d'épreuve n'est pas totalement disparue (84, 98).

En Europe, la strychnine fut utilisée à des fins criminelles à partir de la seconde moitié du XIX^{ème} siècle. Pour exemple, l'affaire William PALMER, en 1855, passionna l'opinion publique anglaise (8, 35). En France, le premier empoisonnement criminel à la strychnine date de 1865 avec l'affaire PEGARD. Enfin, plus proche de nous, l'étrange thérapeutique à base de strychnine et d'atropine du Docteur MORREL semble avoir contribué à la déchéance physique d'HITLER (8).

Aux USA, pendant la prohibition, les criminels éliminaient leurs associés indésirables grâce à des cocktails à base de whisky mélangé à de la strychnine (89). Certains membres de sectes religieuses, dans les années 1960, en ingéraient volontairement comme test suprême de leur foi (121).

Depuis une vingtaine d'années, plusieurs intoxications à la strychnine ont été rapportées chez des sujets européens et américains ayant absorbé des produits censés être de la cocaïne ou de l'héroïne (25, 34, 61, 79, 90). Produites en Extrême-Orient dans un but économique, ces drogues, qui sont destinées à être fumées selon un procédé dit "la chasse au dragon", sont arrivées sur un marché où le mode usuel de consommation est l'inhalation ou l'injection intraveineuse (49, 139).

Il a été avancé que, dans le célèbre roman de FLAUBERT, Madame BOVARY se serait suicidée avec de la strychnine (145). En fait, ce serait plutôt une intoxication à l'arsenic (136).

Actuellement, il existe encore des laboratoires de recherche qui expérimentent sans ménagement la strychnine sur des animaux pour l'étude des convulsions cérébrales. Nombreux sont ceux qui s'opposent à ces pratiques abusives soulignant le peu d'intérêt de ces expérimentations et l'affreuse souffrance des animaux (68, 87, 140).

Il est important enfin de signaler que la strychnine résiste parfaitement à la putréfaction et se retrouve sans difficulté dans les cadavres (8, 10, 62, 124).

PHARMACOLOGIE

I) PROPRIETES PHYSICOCHEMISTIQUES

La strychnine se présente sous forme de poudre blanche inodore, de saveur amère, intense et persistante. Elle cristallise en prismes rhomboïdes droits, incolores, fondant à 268°C. A température ambiante, elle est pratiquement insoluble dans l'eau froide, l'éther éthylique et l'acétate d'éthyle, peu soluble dans l'alcool et le benzène. Son meilleur solvant est le chloroforme (6, 8).

Du point de vue chimique, la strychnine (C₂₁ H₂₂ N₂ O₂) a une structure très complexe: elle ne comporte pas moins de sept cycles parmi lesquels se trouve un noyau indolique (7, 17, 36, 51). Ce n'est d'ailleurs qu'après la réalisation de sa synthèse totale, en 1954 par ROBINSON et WOODWARS, que cette structure (fig. 1) fut connue avec certitude (47, 55, 84, 99).

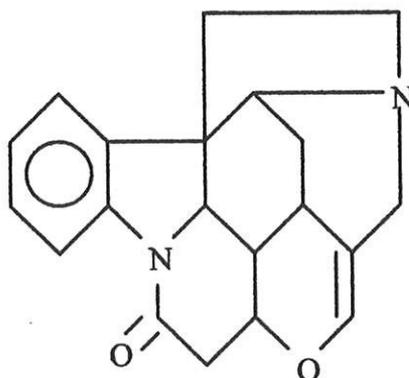


fig. 1

Il s'agit d'une base double dont les pK sont de 6,0 et 11,7 (55) et la masse moléculaire de 334,4 daltons (65). Avec les acides, elle forme des sels bien cristallisés solubles dans l'eau (sulfate, nitrate, phosphate).

II) TOXICOCINETIQUE

1) Absorption

La strychnine est absorbée en quelques minutes à partir de différentes muqueuses, en particulier du tractus digestif ou de la muqueuse nasale (25, 79, 90). En cas d'administration par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, le délai est raccourci (98). En revanche, il n'y a pas d'absorption respiratoire ni percutanée significatives malgré quelques dermites de contact et eczémas (131).

Par voie entérale, le niveau digestif d'absorption serait l'intestin grêle (39). L'expérience faite par TRAVELL, en 1940, démontre que l'absorption est nulle au niveau de l'estomac à la suite d'une ligature du pylore (114). D'après les études nécropsiques des équipes de PERPER (101) et de WINEK (142), la muqueuse gastrique contient la plus forte concentration de strychnine de tous les dosages effectués en *post mortem*. L'alcaloïde s'accumulerait dans la muqueuse gastrique sans la franchir.

2) Diffusion

La diffusion intravasculaire se fait rapidement. La strychnine est transportée dans le sang par le plasma et les érythrocytes. Mais la fixation aux protéines est faible et la distribution aux tissus rapide (25, 124). La moitié de la dose absorbée est distribuée aux différents tissus en cinq minutes (39, 126, 128).

3) Distribution

La strychnine est distribuée de façon privilégiée vers le foie et la vésicule biliaire, et à un degré moindre vers le rein et les urines. Il convient de souligner que la concentration de strychnine dans le système nerveux central n'est pas supérieure à celle des autres tissus (39, 101, 142).

4) Métabolisme

La strychnine est principalement métabolisée par les enzymes microsomiales au niveau du foie (44, 51, 79, 126), où la détoxification se fait par désacétylation (25, 55). Les métabolites obtenus sont cependant inconnus (7, 97). Le foie est l'organe essentiel d'élimination de la strychnine, puisqu'il épure environ 85 p. 100 de la dose totale (101).

5) Élimination rénale

Dès les premières minutes, une proportion de strychnine, variable en fonction de la dose ingérée, se retrouve inchangée dans les urines (143). L'épuration rénale joue un rôle moins important en cas d'ingestion massive (39). En effet, SGARAGLI et MANNAIONI ont montré que, pour une absorption importante de strychnine, l'excrétion urinaire n'excède pas 1 p. 100 de la dose totale. En revanche, les travaux de WEISS et HATCHER ont mis en évidence une élimination urinaire de 16 p. 100 en cas d'ingestion minime (122).

6) Cinétique

A) Demi-vie

La demi-vie plasmatique de la strychnine est d'environ dix heures. EDMUNDS a établi une constante d'élimination de $0,07 \text{ h}^{-1}$ à savoir que 7 p. 100 du toxique circulant est éliminé par heure (44). Ceci n'est, bien entendu, valable que chez un sujet à fonction hépatique normale (114).

La rapidité de destruction est telle qu'approximativement deux doses létales peuvent être absorbées en 24 heures sans effet cumulatif (49, 53, 97).

B) Relargage

Plusieurs auteurs, notamment DUMONT (43) et PERPER (101), ont signalé une remontée possible des concentrations sériques de strychnine au cours des huit premières heures après l'ingestion. Ce phénomène pourrait être secondaire à un relargage par vidange différée de la vésicule biliaire (101,

118). Cependant, aucune notion de cycle entérohépatique n'est mentionnée dans la littérature.

7) Toxicité

L'homme est plus sensible à la strychnine que ne le sont les différentes espèces animales (29, 47, 98). Pour exemple, chez le chien, la dose orale toxique est de 0,75 mg/kg selon EDWARDS (45), tandis que chez l'homme, la strychnine est toxique par voie digestive dès 20 milligrammes (17, 31), soit environ 0,3 à 0,4 mg/kg.

La dose toxique est remarquablement proche de la dose létale (65). Celle-ci varie selon les auteurs: de 15 à 30 milligrammes pour certains (41, 60, 79, 97, 110, 126, 143) ou de 50 à 100 milligrammes selon d'autres (20, 32, 36, 55, 83, 107, 130). La tolérance à la strychnine est variable selon les individus puisque des décès sont signalés avec 5 à 10 milligrammes, et des cas de survie rapportés avec des doses de 3,75 (25) et 13 grammes (107). En effet, plusieurs facteurs modifient la toxicité de la strychnine tels que la quantité d'aliments dans l'estomac, l'apparition ou non de vomissements (22, 45), l'éthylisme chronique (22, 109), l'ingestion concomitante d'alcool, de barbituriques ou de benzodiazépines (98). Paradoxalement, il a été montré que la sensibilité à la strychnine n'est pas modifiée lors du sevrage éthylique (59).

En revanche, la strychnine n'entraîne aucune toxicité chronique (31, 131).

8) Valeur prédictive

La dose ingérée n'est pas un facteur de pronostic car un traitement précoce et adapté peut être salutaire quelle que soit l'intensité de l'intoxication. En revanche, DUMONT a établi une relation entre les concentrations sériques et la gravité des signes cliniques dégageant la notion de concentration sérique de sécurité en deçà de laquelle le patient ne présente plus de risque vital. Celle-ci est de 0,8 mg/l; elle est atteinte à la huitième heure pour environ 90 p. 100 des patients de son étude (43). Ce concept, discuté par certains auteurs (126), peut être d'une grande utilité pour la surveillance des intoxiqués.

III) TOXICODYNAMIE

1) Action sur le système nerveux

La strychnine est le type même des poisons convulsivants (47, 115). Il s'agit d'un excitant de tout le système nerveux central, en particulier de la moelle épinière dont il augmente le pouvoir réflexe (5). Cet effet ne résulte pas d'une excitation directe mais plutôt d'un blocage de l'inhibition (7).

A) Rappels physiologiques: le circuit inhibiteur de RENSCHAW

Le motoneurone alpha naît de la corne antérieure de la moelle épinière et conduit l'influx nerveux moteur aux fibres musculaires. Peu après son origine, il donne naissance à une branche récurrente collatérale qui s'articule avec le neurone intermédiaire dit de RENSCHAW et dont le neurotransmetteur est l'acétylcholine. Cet interneurone transmet, par l'intermédiaire de la glycine, des influx inhibiteurs rétroactifs à ce même motoneurone alpha réalisant ainsi une boucle. L'inhibition postsynaptique est donc alimentée par les influx nerveux du motoneurone alpha lui-même, dont elle réduit les décharges (55, 51, 97).

B) Action de la strychnine sur la moelle épinière (fig. 2)

La strychnine est un inhibiteur compétitif de la glycine par sa fixation au niveau des récepteurs membranaires glycosensibles postsynaptiques des interneurons inhibiteurs (25, 39, 51, 101, 124, 129, 135). La strychnine a une affinité 300 fois supérieure pour les récepteurs à la glycine que n'a la glycine elle-même (65). En bloquant ces récepteurs, le rétrocontrôle inhibiteur disparaît, il en résulte une hyperactivité alpha avec des décharges continues. Toute stimulation sensorielle produit des effets exagérés. Les influx traversent le système nerveux central sans aucune restriction, provoquant ainsi des contractures et des convulsions musculaires (39, 108, 142). Cette augmentation de l'activité neuronale est associée à des modifications des constituants structuraux des motoneurons, en particulier au niveau des corps de Nissl et des régions nucléaires et nucléolaires (123).

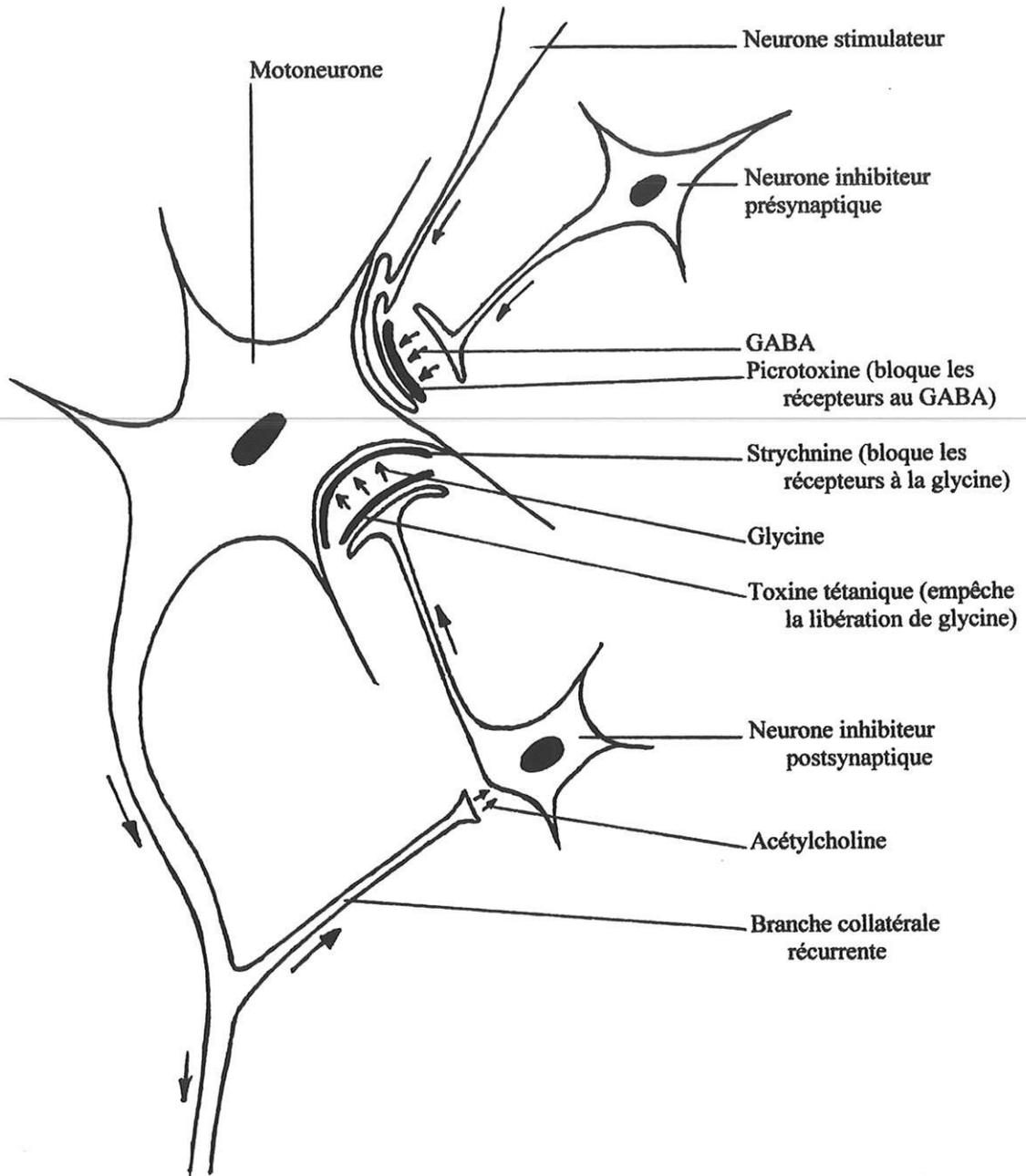


Figure 2: schéma illustrant l'inhibition pré- et postsynaptique d'après HEISER (66).

La toxine tétanique provoque des symptômes analogues à ceux de la strychnine quoique moins brutaux. Son site d'action est identique mais son mécanisme différent puisqu'elle empêche la libération de la glycine au niveau des interneurons inhibiteurs postsynaptiques (fig. 2) ce qui détermine une hyperexcitabilité moins marquée (25, 124).

Enfin, au niveau présynaptique, il existe une inhibition exercée par un neurone dont le neuromédiateur est le GABA (gamma amino butyric acid). La picrotoxine bloque les récepteurs au GABA, provoquant ainsi une hyperactivité alpha par abolition de l'inhibition présynaptique (fig. 2) (25). C'est à ce niveau qu'agissent les barbituriques et les benzodiazépines par leur effet agoniste du GABA. Leur activité anticonvulsivante s'explique ainsi par une augmentation d'efficacité de la transmission inhibitrice présynaptique (25, 74, 112). De plus, le récepteur au GABA semblerait faire partie d'un complexe regroupant les sites de fixation du GABA, de la picrotoxine, des benzodiazépines et des barbituriques (93).

C) Les récepteurs à la glycine et les récepteurs au NMDA

Les récepteurs à la glycine se trouvent au niveau des centres supérieurs, du tronc cérébral et surtout de la moelle épinière (80, 86), ce qui explique la prédominance des effets stimulants de la strychnine dans la corne antérieure de la moelle (124).

Ces dernières années, LARSON et BEITZ (75) ont bouleversé ce système en décrivant un nouveau mécanisme d'action de la glycine. Ils montrent l'existence de deux types de récepteurs à la glycine:

- le récepteur strychnine sensible nommé Gly. 1,
- le récepteur strychnine insensible nommé Gly. 2.

Ce dernier (Gly. 2), situé principalement dans l'hippocampe et le cortex cérébral (65), intervient dans la modulation positive d'un autre récepteur excitateur: le récepteur au NMDA (N méthyl D aspartate). L'injection de glycine potentialise les convulsions induites par la strychnine en stimulant les récepteurs Gly. 2 lesquels activent les récepteurs au NMDA. L'activation de ces derniers est à l'origine des convulsions (75). On peut donc en déduire que la glycine présente des effets inhibiteurs par l'intermédiaire des récepteurs Gly. 1 et excitateurs par l'intermédiaire des récepteurs Gly. 2 (59).

Très récemment, SALITURO avance le concept selon lequel le site de fixation de Gly. 2 fait partie intégrante du complexe récepteur au NMDA (116).

D) Action de la strychnine sur les fonctions sensorielles

D'autres fonctions, outre celle de régulation de la motricité, sont touchées, telles les fonctions sensorielles possédant un support cortical. Ces atteintes se traduisent, en pratique, par des manifestations d'hypersensibilité sensorielle telle que l'exacerbation du goût, de la sensibilité tactile, de l'ouïe ou de l'olfaction (27), mais avec une intensité moindre que celle agissant au niveau médullaire (115). Cette excitation des sens explique les réactions exacerbées lors du moindre stimulus (5, 11, 50, 137).

2) Action sur le système cardiovasculaire

La strychnine provoque des effets inotrope et chronotrope positifs ainsi qu'une élévation de la pression artérielle par stimulation sympathique centrale. Ces effets sont sensibles aux bêta-bloquants dont l'action est renforcée par le diazépam, mais cet impact cardiovasculaire apparaît à des doses dix à vingt fois supérieures à celles du seuil convulsivant (125).

3) Action sur l'oeil

La strychnine peut provoquer des effets dyschromatopsiques en particulier une vision colorée en vert (17).

Des mouvements oculaires anormaux comme un nystagmus pendulaire horizontal des deux yeux ont été observés lors d'une intoxication volontaire à la strychnine. Ce phénomène est expliqué par le fait que la strychnine s'oppose aux effets synaptiques de la glycine et indirectement à ceux du GABA, ces neurotransmetteurs étant impliqués dans le parcours neuronal contrôlant les mouvements des yeux (20).

4) Action sur la peau

Des dermatites de contact et des eczémas ont été rapportés (131).

CLINIQUE DE L'INTOXICATION AIGUE

L'intoxication aiguë à la strychnine est due à l'absorption le plus souvent par voie orale d'une dose massive de rodenticide lors d'une tentative d'autolyse. Le tableau clinique reste néanmoins le même, qu'il s'agisse d'une intoxication par voie nasale ou intraveineuse.

I) MODE D'INTOXICATION A LA STRYCHNINE

1) Intoxication accidentelle

Autrefois, les empoisonnements accidentels par ingestion de médicaments renfermant de la strychnine concernaient le plus souvent les enfants trompés par l'enrobage chocolaté utilisé pour en masquer le goût amer (69, 128). Ce mode d'intoxication tend à disparaître grâce au retrait pratiquement total de la strychnine de la pharmacopée. Cependant, ces dernières années, de rares cas ont été rapportés concernant des empoisonnements liés à des erreurs de manipulation (143) ou à des prescriptions abusives: préparation à base de strychnine, en Inde, pour traiter un prurit secondaire à une morsure de chien (73), prescription de strychnine dans le cadre d'un traitement amaigrissant avec erreur de dosage dans la confection des gélules (32).

La consommation d'animaux tués par la strychnine est également dangereuse, parfois à l'origine d'intoxications (35).

2) Intoxication par inhalation ou par voie intraveineuse

Ce mode d'intoxication se rencontre surtout chez les toxicomanes utilisant de la cocaïne ou de l'héroïne dénaturées par addition de strychnine (25, 34, 49, 79, 90).

3) Intoxication volontaire par rodenticides

Ce type d'intoxication est ancien puisqu'ORFILA décrit une tentative de suicide fatale, en juin 1820, "*avec une quantité considérable de noix vomique concassée, soit pour douze sous, dont il saupoudra ses aliments*" (95).

Malgré les nouvelles législations du 24 février 1982 et du 9 octobre 1984 concernant l'emploi de la strychnine en agriculture, les intoxications volontaires par rodenticides sont toujours d'actualité surtout en milieu rural. D'après plusieurs auteurs, ce mode de suicide paraît plus fréquent chez la femme (37, 103).

Bien que l'amertume de la strychnine et l'adjonction obligatoire de bleu de méthylène dans les rodenticides rendent son emploi difficile pour un crime, il a été décrit récemment une tentative d'homicide volontaire dans un hôpital irlandais (110).

II) LES PRODROMES

Les premiers signes, qui apparaissent habituellement 15 à 30 minutes après l'ingestion (79, 82, 97, 124, 126, 128, 130), sont encore plus précoces (5 à 6 minutes) dans le cas d'une inhalation (90). Cependant le délai entre la prise du toxique et l'apparition des symptômes peut parfois atteindre deux heures (143). Les prodromes se manifestent du point de vue neurosensoriel, de la façon suivante:

- malaise général avec appréhension, angoisse, anxiété, agitation, nervosité, tremblements (22, 61, 124), sueurs (25) et polypnée (12);
- fasciculations accompagnées de myoclonies distales, diffuses et asymétriques (85), crampes et contractures musculaires douloureuses (25, 135), rigidité des muscles, dans un premier temps de la face et de la nuque (128) puis de tout le corps (81, 135);
- hyperesthésie cutanée, sensibilité accrue à la lumière et au bruit (99), augmentation du réflexe d'excitabilité (107) et hyperréflexivité ostéotendineuse (97, 118, 124);
- hypersialorrhée avec apparition de mousse aux lèvres (72), forte sensation d'amertume dans la bouche (35, 36, 47), hypersécrétion bronchique;
- douleurs abdominales parfois intenses (110), les vomissements sont rares et en fonction de la dose ingérée (118);

- vision trouble colorée en vert (25);
- conscience préservée (25);
- céphalées (25, 110).

III) PHASE D'ETAT

Rapidement apparaissent l'hypertonie musculaire et les convulsions généralisées que déclenche le moindre stimulus visuel, tactile ou auditif (61, 85, 124). Le sujet se raidit brutalement en un spasme avec de violentes contractions musculaires diffuses, symétriques et très douloureuses, prédominant aux muscles extenseurs de tout le corps. Cette localisation préférentielle provoque souvent une attitude caractéristique dite en opisthotonos dans laquelle seuls les talons et le crâne touchent terre (124). Au niveau de la face, ces spasmes musculaires sont à l'origine d'un trismus et d'un sourire particulier: le rictus sardonique (47). Le risque vital est lié aux spasmes des muscles thoraciques, du diaphragme et de la glotte qui bloquent la respiration et provoquent cyanose et anoxie. Un nystagmus pendulaire horizontal, extrêmement rare, n'a été observé qu'une seule fois (20).

Les convulsions durent de 30 secondes à 2 minutes (124, 143), pendant lesquelles la conscience est strictement normale, sauf en cas d'hypoxie sévère. Survient ensuite une période d'hypotonie musculaire totale de 10 à 15 minutes avant l'accès convulsif suivant dont l'intensité est encore plus soutenue (101, 118).

En l'absence de traitement, la mort survient par asphyxie, le plus souvent entre la deuxième et la cinquième crise (124), à la suite d'un arrêt respiratoire par contracture des muscles de la respiration ou spasme de la glotte (29). Dans ce cas, l'intoxiqué présente une rigidité cadavérique précoce (22, 41, 101). En cas d'évolution favorable, les convulsions diminuent d'intensité et de fréquence mais peuvent persister plusieurs heures.

Pour ce qui concerne les convulsions, il est essentiel de différencier les convulsions épileptiques d'origine corticale (132), des convulsions induites par la strychnine ou la toxine tétanique d'origine médullaire. Cette nuance explique le respect de la conscience au cours des convulsions strychniques (61, 108, 124). Le traitement de ces deux situations est évidemment différent.

Par ailleurs, la strychnine provoque un mode de convulsions déterminé par l'activité des muscles les plus puissants. Pour la plupart des animaux et chez l'homme, ces convulsions s'expriment en extension tonique du corps et des membres. Le paresseux présente une particularité intéressante: ses muscles antigravité les plus puissants sont les fléchisseurs, aussi les convulsions induites par la strychnine sont-elles caractérisées par des flexions toniques de ses membres (47, 51).

IV) COMPLICATIONS

Elles sont toutes en rapport direct avec la durée, l'intensité et la fréquence des convulsions (124).

1) Complications respiratoires

Outre l'arrêt respiratoire par spasme de la glotte ou du diaphragme qui peut être fatal, il convient de signaler la fréquence des pneumopathies d'inhalation avec les conséquences infectieuses qu'elles entraînent (22, 108, 135).

2) Complications cardiaques

Les troubles cardiaques pouvant survenir chez ces intoxiqués ne sont pas dus à l'action directe de la strychnine mais à l'anoxie ou à des troubles électrolytiques. On peut observer une tachycardie sinusale importante (jusqu'à 200/minute) et un arrêt cardiaque (22, 55, 61, 98). Cependant, HAYES décrit un cas mortel dû à un spasme des ventricules lesquels sont apparus, à l'autopsie, extrêmement durs et contractés (65).

3) La rhabdomyolyse

Conséquence directe de la souffrance musculaire lors des convulsions, la rhabdomyolyse est un syndrome dû à la lyse des fibres musculaires striées, avec libération dans le sang d'enzymes, d'électrolytes et de myoglobine (102). Sa symptomatologie, souvent frustrée et transitoire, associée à l'asthénie, des douleurs musculaires des cuisses et de l'abdomen avec impotence fonctionnelle d'intensité variable (133, 138). Les masses musculaires sont tendues, augmentées de volume et de consistance pierreuse (18). L'œdème

musculaire peut être la cause d'une compression du nerf médian (25) ou du sciatique poplité externe (32). Le traitement en est l'aponévrotomie de décharge (88, 102).

Le diagnostic repose sur des signes biologiques, en particulier la présence de myoglobine dans les urines et l'augmentation considérable des enzymes musculaires dans le sang: créatine-phosphokinase (CPK), aldolase, lactico-déshydrogénase (LDH) et transaminases (18, 133). BOYD rapporte un cas de rhabdomyolyse consécutif à une inhalation de strychnine présentant un taux de CPK supérieur à 350 000 UI/l (25). L'examen des urines doit rechercher une myoglobinurie qui est précoce, brève et inconstante (134). Au cours des premières heures de la lyse musculaire, celle-ci est responsable de la couleur foncée des urines qui noircissent à la lumière (19, 102, 138). Depuis la législation de 1982 (3) rendant obligatoire la présence de bleu de méthylène dans les rodenticides contenant de la strychnine, les urines présentent une couleur verdâtre (17, 31, 36).

La biopsie musculaire authentifie le processus de nécrose: atteinte segmentaire des fibres avec disparition des myofibrilles, augmentation du nombre de noyaux, oedème interstitiel (19) et dépôts brunâtres granuleux dus à des précipitations de calcium au niveau des fibres nécrosées (18).

Les complications de la rhabdomyolyse consistent en une insuffisance rénale aiguë, probablement secondaire à une obstruction des tubes, une hyperkaliémie et une hyperphosphorémie par libération musculaire (70). On note aussi une hypocalcémie précoce par fixation du calcium au niveau des muscles lésés. A la phase de reprise de la diurèse, apparaît une hypercalcémie par un possible relargage de ce calcium, bien que le rôle d'une hyperparathyroïdie ne soit pas exclu (30, 71, 138). Enfin, la libération de précurseurs de la purine, métabolisés en acide urique par le foie, est à l'origine d'une hyperuricémie constamment observée (30, 70).

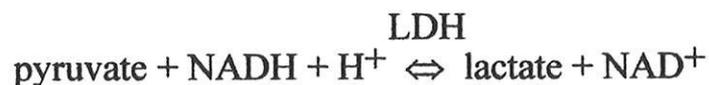
4) L'acidose

Il s'agit d'une acidose lactique associée à une acidose respiratoire, dont l'origine est un effort musculaire intense et prolongé en l'absence d'oxygène (15, 25).

Les acidoses métaboliques les plus sévères ont été signalées chez des patients intoxiqués à la strychnine, dont plusieurs ont survécu en dépit d'un pH inférieur à 6,6 (25, 27, 58, 60, 77). GORDON a même relevé un pH de 6,46 chez un patient décédé six jours plus tard d'une défaillance multiviscérale (61).

Au cours de l'exercice musculaire, la production d'énergie provient de trois voies (29):

- La voie aérobie constitue la voie énergétique utilisée pour les efforts prolongés lorsque la consommation d'oxygène est adaptée à l'exercice musculaire. L'énergie est fournie soit par la glycolyse soit par la lipolyse (98).
- La voie anaérobie alactique utilise les réserves immédiates intracellulaires d'adénosine triphosphate (ATP) du muscle. L'énergie est fournie par la créatine phosphate pour reformer l'ATP à partir de l'ADP. Cette voie permet un effort de quelques secondes seulement (23).
- La voie anaérobie lactique est la seule voie énergétique possible lorsque l'apport d'oxygène est insuffisant par rapport à la demande du muscle: c'est le cas dans les convulsions strychniques. L'énergie est fournie par la glycolyse anaérobie qui, après des étapes complexes, aboutit à la formation de pyruvate. La réaction biochimique unique qui produit du lactate dans l'organisme est une voie métabolique sans issue, dans laquelle la conversion du pyruvate, catalysée par la déshydrogénase lactique (LDH) intracytosolique, est associée à la conversion d'une molécule de NADH en NAD (nicotinamide adénine dinucléotide) selon l'équation (106):



Le lactate étant un métabolite terminal, son utilisation peut se faire par deux voies: la conversion en pyruvate avec oxydation secondaire dans le cycle de Krebs ou la transformation en glucose selon le cycle de Cori. Ces deux voies métaboliques requièrent un métabolisme aérobie. L'hypoxémie provoque non seulement une acidose lactique, car elle inhibe l'élimination du lactate et favorise son accumulation extracellulaire (106, 133), mais aussi une

acidose gazeuse par rétention d'acide carbonique (25, 143). Celle-ci est aggravée par la libération d'ions phosphate par la cellule (61) et par l'augmentation de température interne due aux convulsions, puisque une élévation de 1°C entraîne un accroissement de 13 p. 100 de la production de gaz carbonique (26). Il est cependant remarquable de constater la résolution spontanée et rapide de la lactatémie et de l'acidose 40 à 60 minutes après l'arrêt des convulsions (25, 61, 96, 106, 113).

La fonction cérébrale dans l'acidose métabolique n'est pas altérée si le pH du liquide céphalorachidien reste normal, mais elle est compromise en cas d'acidose de celui-ci (105). Le pH intracellulaire cérébral ou cardiaque est protégé et ne correspond pas au pH artériel (25). On en déduit le peu de valeur pronostique de l'acidose métabolique au cours des intoxications par des produits convulsivants (16).

5) Hyperthermie

L'activité musculaire intense et prolongée conduit à une hyperthermie pouvant atteindre des valeurs considérables, de l'ordre de 43°C (25), et dont la principale conséquence est la déshydratation. Celle-ci est un facteur d'aggravation de l'insuffisance rénale aiguë et des lésions cérébrales anoxiques, mais tous les organes peuvent être lésés par l'hyperthermie (25).

6) Complications rénales

L'insuffisance rénale aiguë, dont les mécanismes physiopathologiques sont discutés, est une complication de l'hyperthermie et de la rhabdomyolyse. L'obstruction des tubes rénaux, la modification du coefficient de perméabilité de la membrane par la myoglobine, la déshydratation, l'hyperuricémie, l'acidose et l'augmentation des résistances artériolaires sont autant de facteurs responsables de sa survenue (30, 70, 71, 138). De plus, il semble que l'élévation initiale de la créatininémie résulte plus d'une libération excessive de créatinine dans le sang à partir des muscles lésés que de la baisse de la clearance rénale (25).

7) Complications neurologiques

Les troubles neurologiques décrits dans la phase initiale disparaissent sans séquelles, sauf en cas d'anoxie cérébrale qui est responsable de la plupart des décès des sujets intoxiqués à la strychnine.

8) Complications mécaniques

Les traumatismes les plus fréquemment observés sont consécutifs aux chutes lors des convulsions, cependant les contractions musculaires peuvent être suffisamment violentes pour provoquer des fractures osseuses (65, 107).

V) EVOLUTION

En cas d'absorption d'une dose létale de strychnine sans traitement, la mort survient par arrêt respiratoire, le plus souvent entre la deuxième et la cinquième crise convulsive, soit environ une à trois heures après l'ingestion (118, 124). Plusieurs auteurs ont rapporté cependant des cas de patients décédés très rapidement, moins de quinze minutes après la prise du toxique sans avoir présenté de crise convulsive (76, 92). En effet, au cours de certaines intoxications massives, le tableau clinique est celui d'un coma profond par arrêt cardiorespiratoire inaugural (35, 36). OLIVER avance l'hypothèse de l'existence d'une corrélation entre l'accumulation rapide de strychnine dans le foie et une mort précoce sans convulsion, ceci indépendamment de la dose ingérée (92).

Si le décès n'intervient pas, les accès de contracture s'espacent et diminuent d'intensité à partir de la sixième heure (38). L'élimination de la strychnine se fait totalement en deux jours assurant la guérison (43, 118).

Sous traitement rapide et adapté et en l'absence de complications secondaires graves (anoxie cérébrale ou défaillance multiviscérale), le pronostic est bon si le patient survit au-delà de la huitième heure (43, 124, 143).

VI) SEQUELLES

Si le sujet survit, les séquelles sont rares et pratiquement négligeables (43, 83, 124). Dans la littérature spécialisée, seuls quelques rares exemples de séquelles physiques ont été rapportés: impotence fonctionnelle résiduelle mineure d'un membre entraînant une très légère boiterie, probablement secondaire à la compression due à l'oedème (32, 60), chute de cheveux repoussant vers le deuxième mois (32), baisse de l'acuité visuelle (60).

DIAGNOSTIC



I) DIAGNOSTIC POSITIF

1) L'anamnèse

En raison du temps de latence réduit entre la prise du toxique et les symptômes cliniques, le diagnostic de l'intoxication aiguë à la strychnine se fait surtout grâce à l'anamnèse. Les faits peuvent être relatés soit par l'entourage soit par l'intoxiqué lui-même, qui reste conscient mais anxieux devant la rapidité d'apparition de douleurs musculaires intenses. Enfin, si celui-ci n'est pas coopératif, certains détails peuvent orienter le clinicien, comme la présence d'une boîte de poison ou d'un verre aux parois teintées du bleu de méthylène contenu dans le rodenticide, ou enfin par la présence de salive ou de vomissements bleutés.

2) La clinique

Quelques éléments du tableau clinique sont caractéristiques, mais non pathognomoniques, comme la rapidité avec laquelle s'installent les symptômes, le respect de la conscience au cours des convulsions (61, 108, 124) et l'absence de période postcritique (124, 135). Le clinicien se doit d'évoquer l'intoxication à la strychnine devant toute crise convulsive chez un patient conscient.

3) Les méthodes de recherche et de dosage de la strychnine

Certes ces examens doivent être demandés systématiquement à l'hôpital car ils permettent un diagnostic de certitude, mais ne sont d'aucune aide pour les médecins généralistes et du SAMU devant la crise convulsive de l'intoxication à la strychnine (36).

La strychnine doit être recherchée dans le sang, les urines, le liquide de lavage gastrique, s'il y a lieu, et les tissus prélevés en cas d'autopsie. Ces

examens s'effectuent dans un laboratoire de toxicologie en deux temps: la phase d'isolement et la mise en évidence du toxique.

La strychnine est généralement isolée à partir d'échantillons biologiques par extraction en milieu alcalin avec un solvant organique (114).

Sa mise en évidence, déterminante pour le diagnostic, se fait principalement par deux techniques:

- méthodes colorimétriques,
- méthodes chromatographiques.

A) Les méthodes colorimétriques

Ces méthodes sont actuellement en partie abandonnées, compte-tenu de leur manque de spécificité. La méthode la plus utilisée (méthode de Denigès) consistait à réduire la strychnine en strychnidine et en hydrostrychnine puis à réoxyder ce composé en présence de nitrite de sodium. Une coloration rose-rouge révélait la présence de strychnine mais présentait l'inconvénient majeur d'interférences avec les phénothiazines.

B) Les méthodes chromatographiques

Méthode d'identification de la strychnine la plus fréquemment employée lors des intoxications (27, 34, 43, 74, 101, 122, 124, 142, 143), la chromatographie est un procédé dynamique de séparation de substances par déplacement automatique d'une phase mobile par rapport à une phase stationnaire. En fonction des différentes techniques, on distingue (14):

• La chromatographie en couche mince

La cellulose d'une feuille de papier ou le gel de silice régulièrement étalé en couche mince sur une plaque de verre jouent le rôle de support mais aussi de phase stationnaire, variable en fonction de la teneur en eau. La phase mobile est constituée par un solvant qui se déplace par capillarité le long du support et entraîne, par migration, les constituants extractibles d'une goutte de solution préalablement déposée (14).

Au bout d'un certain temps de migration, on sèche et on révèle le chromatogramme par exemple à l'aide de l'iodoplatine acidifiée qui fait apparaître la strychnine sous la forme d'une tache violette (92).

Cette méthode donnant surtout des résultats qualitatifs est utile pour confirmer un diagnostic d'intoxication à la strychnine (124).

- **La chromatographie en phase gazeuse**

La phase mobile est représentée par un gaz vecteur qui entraîne, à vitesse supposée uniforme, le mélange à analyser au travers de la phase stationnaire (film liquide) dans une colonne portée à température convenable. Les constituants du mélange gazeux se déplacent à des vitesses différentes en fonction de leur solubilité dans la phase stationnaire (14). La détection est réalisée soit à l'aide d'un détecteur thermo-ionique soit à l'aide d'un spectromètre de masse (48).

Cette méthode présente sur la chromatographie en couche mince l'avantage d'une sensibilité accrue, mais surtout permet une étude à la fois qualitative et quantitative de la strychnine (34, 44, 104).

- **La chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP)**

La phase mobile est représentée par un mélange de solvant organique ou de solvant organique et d'eau qui entraîne, à vitesse supposée uniforme, le mélange à analyser à travers la phase stationnaire (généralement de la silice greffée ou non). Comme pour la chromatographie gazeuse les constituants à séparer se déplacent à des vitesses différentes en fonction de leur affinité pour la phase stationnaire et pour la phase mobile. La détection est réalisée par spectrophotométrie UV avec ou sans détecteur à barrette de diodes.

Cette technique est actuellement largement utilisée en raison de sa grande sensibilité, permettant des dosages quantitatifs précis et fiables (1, 33, 46).

4) La biologie

Elle n'est en aucun cas nécessaire au diagnostic mais très utile pour la surveillance des complications.

A) La numération formule sanguine

Une hyperleucocytose jusqu'à 50 000 globules blancs peut être constatée sans modification de la formule (25, 61). Elle est probablement en rapport avec le stress et consécutive à une libération de catécholamines.

L'augmentation de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine signe une hémococoncentration consécutive à la déshydratation.

B) La glycémie

Elle est souvent augmentée, environ une dizaine de millimoles, et secondaire à la mobilisation des réserves de glucose que l'on peut observer dans tous les exercices musculaires intenses (96).

C) L'ionogramme sanguin

- Il n'existe pas de règle quant à la modification de la kaliémie. Elle est le plus souvent normale car l'acidose lactique ne s'accompagne pas systématiquement d'une hyperkaliémie (96). En cas de rhabdomyolyse, l'hyperkaliémie est de règle à la suite de la libération musculaire du potassium (71, 138).

- En règle générale, la natrémie et la chlorémie ne sont pas modifiées.

D) La créatininémie

Son élévation est nécessaire pour évoquer une insuffisance rénale aiguë surtout en cas de rhabdomyolyse.

E) La calcémie et la phosphorémie

Ces électrolytes ne sont modifiés qu'en cas de rhabdomyolyse. Durant la phase oligurique initiale, on note une hyperphosphorémie par libération musculaire (70) et une hypocalcémie par fixation probable de calcium sur les muscles lésés (18). Celle-ci se transforme à la reprise de la diurèse en une hypercalcémie consécutive à une libération musculaire de ce calcium (138).

F) Les signes biologiques de la rhabdomyolyse

Le diagnostic de rhabdomyolyse s'établit devant une élévation significative, au moins cinq fois supérieure à la valeur normale, du taux de créatine-phosphokinase (CPK).

De même une élévation des autres enzymes musculaires est de règle:

- lactico-déshydrogénase (LDH),
- transaminases (SGPT et SGOP),
- aldolase.

Le dosage de la myoglobulinémie et de la myoglobulinurie, rarement effectués en pratique, sont néanmoins utiles pour confirmer le diagnostic.

G) Les gaz du sang

- L'acidose majeure observée parfois correspond à l'acidose lactique et respiratoire développées au cours des convulsions musculaires. Le pH peut atteindre des valeurs extrêmes de l'ordre de 6,55 (25, 27, 58, 60, 77).

- La baisse des bicarbonates, directement liée à la baisse du pH, atteint parfois des valeurs inférieures à 5 mmol/l (60).

- L'hyperlactatémie, responsable de l'acidose lactique, a parfois été dosée à plus de 30 mmol/l pour une valeur normale comprise entre 0,6 à 1,6 (25, 60).

5) Examens complémentaires

A) L'électroencéphalogramme

Il ne présente pas d'anomalies paroxystiques lors des myoclonies induites par la strychnine, puisque leur origine est médullaire (85). En revanche, il est utile en cas d'anoxie grave et prolongée pour évaluer les dommages cérébraux.

B) L'électromyogramme et la biopsie musculaire

Ils sont discutés en cas de rhabdomyolyse lorsqu'il y a un doute sur le diagnostic.

C) L'autopsie

Aucun élément histologique spécifique de l'intoxication à la strychnine n'est découvert à l'autopsie (76, 107, 118, 124). Seuls des signes d'asphyxie et une rigidité cadavérique précoce orientent l'anatomopathologiste. L'autopsie permet de doser la strychnine dans les différents organes (101).

II) DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

La strychnine doit être systématiquement évoquée dans tous les cas où l'origine des convulsions est inconnue (27), surtout si la conscience est maintenue.

1) Le tétanos

C'est le premier diagnostic différentiel à évoquer puisque le tableau clinique est très proche de celui de l'intoxication à la strychnine. Les seules nuances sont, pour le tétanos, une apparition plus progressive des convulsions séparées par des intervalles plus longs durant lesquels persiste une rigidité musculaire. Cependant les convulsions, le trismus, l'opisthotonos et le respect de la conscience sont strictement superposables à ceux de l'intoxication strychnique (118).

Ces similitudes s'expliquent par des mécanismes d'action voisins pour la toxine tétanique et pour la strychnine. En effet la première empêche la libération de la glycine tandis que la seconde bloque les récepteurs glycinergiques au niveau des interneurons inhibiteurs postsynaptiques (25, 124).

2) L'épilepsie

Il convient de distinguer ici les crises généralisées des crises partielles.

A) Les crises généralisées

La différence principale est la perte de conscience apparaissant dès le début de la crise corticale. Il existe des signes évocateurs: confusion

postcritique, amnésie de la crise, morsure de langue et perte d'urine. De plus, les convulsions sont de type tonico-cloniques alors que celles de l'intoxication à la strychnine sont plutôt des spasmes musculaires en extension (25, 79, 132).

B) Les crises partielles

Les convulsions des crises partielles sont en général localisées, tonico-cloniques, non symétriques, avec respect de la conscience au moins en début de crise (132).

3) La méningite cérébrospinale

Les convulsions sont rares et résultent d'un mécanisme irritatif, la conscience est présente mais altérée. Le patient, le plus souvent fébrile et amorphe, prend une attitude en chien de fusil et présente une raideur méningée. Le diagnostic est confirmé par l'étude du liquide céphalorachidien.

4) Myoclonies posthypoxiques

Toute privation suffisamment importante en oxygène de l'organisme peut entraîner des troubles neurologiques comme des myoclonies et un coma. La présence d'une cyanose périphérique traduit le défaut d'oxygénation des tissus (120).

5) La rage

La rage, très rare en France mais constamment mortelle, associe une excitation motrice échappant à toute tentative pour la calmer et des crises de contracture paroxystique des muscles du visage, des membres et du larynx (120).

6) Les intoxications

A) Intoxication oxycarbonée

Passé le cap d'une intoxication aiguë oxycarbonée, des séquelles neurologiques peuvent s'installer d'emblée ou à la suite d'un intervalle libre et

consistent en des phénomènes de spasmes musculaires, de trismus, de crises toniques ou convulsives généralisées (120).

B) Intoxication par la chloralose

La chloralose, principalement utilisée dans les raticides, est toxique pour l'homme à partir de deux grammes. Elle entraîne un coma d'installation rapide, des convulsions ou des accès de myoclonies exagérés par le moindre stimulus. L'hypoxie est aggravée par une hypersécrétion bronchique considérable (17, 83).

C) Intoxication par les phénothiazines

Le tableau de l'intoxication est variable en fonction du produit puisque les phénothiazines regroupent trois classes de médicaments:

- des neuroleptiques,
- des hypnotiques,
- des antihistaminiques.

L'intoxication aux neuroleptiques et aux hypnotiques entraîne un coma et des troubles extrapyramidaux sévères au cours desquels s'observent des crises dystoniques du cou et du rachis, avec hypertonie des membres inférieurs et possible attitude en opisthotonos avec contractures paroxystiques (120).

L'intoxication aux antihistaminiques provoque des convulsions accompagnées de troubles de la vigilance et d'effets atropiniques, sécheresse buccale, mydriase et tachycardie (98).

D) Intoxication par les imiprimaniques et les IMAO

Ces molécules à visée antidépressive provoquent, à fortes doses, des réactions toniques ou même cloniques, parfois d'allure pseudocomitiale (120).

E) Intoxication par le bismuth

Au cours de traitements prolongés par les sels de bismuth, s'observent des secousses musculaires asynchrones, diffuses, déclenchées spontanément

ou après stimulations sensibles ou sensorielles, avec dysarthrie et syndrome confusionnel, pouvant conduire à un véritable coma (120).

F) Intoxication par le lithium

Utilisé dans le traitement des schizophrénies et des psychoses maniacodépressives, le lithium nécessite une posologie telle que la lithémie soit comprise entre 0,4 et 1 mmol/l. Au delà apparaissent des troubles digestifs et neurologiques à type de dysarthrie, hypertonie, myoclonies, confusion mentale et coma hyperréflexique (98).

7) L'hystérie

Il s'agit d'un diagnostic d'élimination avec données biologiques normales. Le plus souvent les crises ne se déroulent qu'en présence de témoins (29).

TRAITEMENT

Le traitement doit être entrepris très tôt et comporte quatre objectifs essentiels:

- contrôle des crises convulsives,
- contrôle de la fonction respiratoire,
- élimination du toxique,
- correction des troubles biologiques.

Le premier cité est déterminant car un contrôle efficace des convulsions permet de diminuer les risques respiratoires et biologiques (25).

I) CONTROLE DES CRISES CONVULSIVES

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la strychnine, le contrôle des crises convulsives est donc purement symptomatique.

Il est recommandé de placer le sujet dans une pièce calme et sombre pour le protéger des stimuli brusques et inattendus (107). Les interventions du personnel soignant doivent être douces et sans surprise en évitant tout contact cutané inutile, puisque une stimulation sensorielle, même minime, amène des réponses motrices violentes (97).

1) Les benzodiazépines

A) Le diazépam (Valium®)

Il représente le traitement de première intention de l'intoxication à la strychnine. Utilisé avec succès pour la première fois en 1969 par HEIDRICH puis largement recommandé dès le début des années 1970 (63, 67, 69, 81, 97), le diazépam fait actuellement l'unanimité grâce à ses excellentes propriétés anticonvulsivantes et sa grande marge de sécurité (17, 27, 36, 38, 43, 55, 73, 82, 126, 135, 143).

Son utilisation se fait en injection intraveineuse à dose minimale de 0,5 à 1 mg/kg (124) suivie d'un apport continu durant les huit premières heures (43). Les effets dépresseurs du diazépam sur la vigilance et la fonction

respiratoire sont très diminués dans les intoxications à la strychnine, ce qui permet ainsi d'éviter le plus souvent l'intubation (43).

Le diazépam et les autres benzodiazépines permettent de restreindre les convulsions et les contractures musculaires (57) en favorisant l'inhibition présynaptique par augmentation de l'affinité du GABA pour ses récepteurs et par prolongation de son action en inhibant son recaptage (112). Le site d'action principal, qui n'est pas exactement le même que celui de la strychnine, peut expliquer certains échecs thérapeutiques même avec de fortes doses de diazépam (144).

De plus, les effets hypnotiques des benzodiazépines permettent de rendre le sujet moins sensible aux stimulations sensorielles (55).

B) Les autres benzodiazépines

Le flunitrazépam (Narcozep®) ou le midazolam (Hypnovel®) ont des propriétés fondamentales identiques à celles du diazépam mais leur délai et leur durée d'action sont plus courts, ce qui peut être intéressant pour traiter une crise convulsive rebelle (55). De telles molécules ont la particularité de déprimer les centres respiratoires plus que le diazépam, ce qui pose alors le problème de l'assistance respiratoire.

2) Les barbituriques

Les barbituriques possèdent une action semblable à celle des benzodiazépines avec un site d'action identique, mais semblent moins efficaces et dépriment davantage les centres respiratoires (93). Ils sont surtout utilisés comme anesthésiques généraux.

La strychnine a d'ailleurs été employée comme antidote des comas aux barbituriques pour lutter contre cette action dépressive de la vigilance et des centres respiratoires. Cette pratique, abandonnée vers 1955 lors de l'apparition des respirateurs, avait l'inconvénient de substituer une intoxication à une autre.

3) Les curares

Les curares, utilisés dès le XIX^{ème} siècle pour le traitement du tétanos et l'empoisonnement à la strychnine (141), ont mauvaise réputation. Ils sont

dangereux et doivent être proscrits dans toutes les convulsions d'origine corticale (épilepsie) puisque leur action s'effectue à la jonction neuromusculaire. En effet, les curares ne peuvent en aucun cas éteindre les décharges corticales quand bien même le sujet ne présenterait plus de convulsions cliniques. Dans l'intoxication à la strychnine, les convulsions, d'origine médullaire et non corticale, sont bien contrôlées par les curares.

Cependant, les curares non dépolarisants comme le bromure de pancuronium (Pavulon®) ou le bromure de vécuronium (Norcuron®) dépriment les réflexes de défense durant plusieurs minutes avant une possible intubation. Ce phénomène entraîne des risques d'inhalation, d'autant que la cavité gastrique est remplie après une telle intoxication. Les curares dépolarisants comme la succinylcholine (Célocurine®), utilisés habituellement pour l'intubation avec estomac plein, peuvent majorer la rhabdomyolyse et entraîner une hyperkaliémie et des troubles du rythme cardiaque (55).

Si les curares non dépolarisants ne sont pas indiqués pour l'intubation, ils peuvent en revanche être utilisés après intubation pour le relâchement musculaire en cas d'efficacité insuffisante des anticonvulsivants. Leur emploi ne doit cependant pas être systématique, les benzodiazépines pouvant, le plus souvent à elles seules, juguler les convulsions et permettre une ventilation artificielle efficace (55). En revanche, certains auteurs tendent à les préconiser et à les utiliser même d'emblée, avant les benzodiazépines (122).

Le curare de référence est alors le Pavulon® à la dose de 0,08 à 0,1 mg/kg par voie intraveineuse, avec réinjection du tiers de la dose initiale toutes les heures. Son délai d'action est de 2 à 4 minutes et sa durée de 45 à 60 minutes (55).

4) Les myorelaxants

La méphénésine (Décontractyl®) est le relaxant idéal par son action au niveau même du blocage, mais elle n'existe pas en solution injectable en raison de son action hémolytique sous cette forme.

Le dantrolène (Dantrium®) ne semble pas apporter d'avantages par rapport aux benzodiazépines et aux curares dans cette indication (55, 108).

5) La glycine

Compte-tenu du mécanisme d'action de la strychnine, il serait logique d'utiliser la glycine en première intention pour le traitement des convulsions. En effet, il y a une dizaine d'années, plusieurs auteurs ont montré une légère élévation du seuil des convulsions induites par la strychnine chez des souris traitées préalablement à la glycine ou à ses dérivés (52, 117). Cependant les fortes doses de glycine employées entraînaient des effets secondaires majeurs: collapsus cardiovasculaire, bradycardie, hypothermie et sédation excessive (64).

La découverte, en 1988 par LARSON et BEITZ, des récepteurs glycinergiques strychnine insensible (Gly. 2) fixés sur le complexe récepteur au NMDA rend caduque l'usage de la glycine pour le traitement des convulsions. Cette découverte explique que l'injection de glycine potentialise plutôt qu'elle n'inhibe les convulsions induites par la strychnine (75, 116).

II) CONTROLE DE LA FONCTION RESPIRATOIRE

Il y a quelques années, on conseillait d'être large pour les indications de l'intubation trachéale, sachant que le patient aurait certainement besoin d'un lavage gastrique et de fortes doses de sédatifs pendant les premières heures du traitement. Le recours à la ventilation assistée semblait s'imposer dans ce contexte (55, 108).

Actuellement, les sujets intoxiqués à la strychnine ne sont intubés qu'en cas d'efficacité insuffisante du diazépam et afin de permettre l'administration de curares.

Les risques majeurs de l'intubation sont une recrudescence des convulsions et un spasme de la glotte empêchant ainsi toute manoeuvre. Afin d'éviter ces complications, il convient de calmer le patient à l'aide de benzodiazépines et de barbituriques.

III) ELIMINATION DU TOXIQUE

1) Les vomissements provoqués

En 1818, dans son manuel sur les "*secours à donner aux personnes empoisonnées ou asphyxiées*", ORFILA conseillait d'administrer un émétique et de "*chatouiller le gosier*" avant de donner, dix minutes plus tard, "*quelques*

*cuillerées d'une potion faite avec deux onces d'eau, un gros d'éther, deux gros d'huile de térébenthine et une demi-once de sucre" (94).**

Actuellement, les vomissements provoqués sont toujours un moyen efficace d'élimination du toxique. Mais ce procédé, constituant un stimulus important, doit être utilisé immédiatement après l'ingestion et surtout avant l'apparition des convulsions. Il s'agit donc d'une méthode réservée aux témoins du geste ou, du moins, aux personnes averties instantanément de l'intoxication (31).

En revanche, l'administration d'un anti-émétique (sirop d'ipéca, apomorphine) est contre-indiquée car le délai et la durée d'action sont tels que les vomissements sont contemporains des convulsions, ou peuvent même les provoquer (124).

2) Le lavage gastrique

Il doit être entrepris le plus précocement possible, puisque 75 minutes après l'ingestion, il ne reste que 10 p. 100 de la quantité ingérée dans l'estomac (122). Mais son intérêt est discuté car, d'une part, la dose de strychnine ingérée n'est pas un facteur pronostique et, d'autre part, le lavage gastrique est peu efficace et toujours dangereux. Aussi, ne doit-il être réalisé qu'après protection des voies aériennes supérieures par intubation endotrachéale car il expose à des risques d'inhalation. De plus, la sédation est recommandée puisque le lavage gastrique constitue un stimulus important susceptible d'être à l'origine de convulsions et surtout de spasme de la glotte (97).

3) Les produits adsorbants

Utilisés principalement par les anglosaxons, le permanganate de potassium et surtout le charbon activé sont de puissants adsorbants de la strychnine (25, 74, 130). Ils sont administrés par voie entérale lors du lavage gastrique, et leur efficacité est d'autant plus grande que leur ingestion est précoce. Un pharmacien français, TOUERY, le démontra avec éclat en 1830 à l'Académie de Médecine en ingérant une dose plusieurs fois mortelle de

* Une once représente le seizième de l'ancienne livre de Paris, soit 30,594 grammes, tandis que le gros est égal à la huitième partie d'une once, soit 3,82 grammes.

strychnine suivie immédiatement de quinze grammes de charbon activé sans manifester aucun signe d'intoxication (39). On estime que 1 g de charbon activé adsorbe 950 mg de strychnine lorsque celle-ci est dans l'estomac (61, 130), mais son efficacité diminue en cas d'intoxication alcoolique associée (91). La dose conseillée de charbon activé est de 1 g/kg renouvelable éventuellement (25, 126).

Le permanganate de potassium forme un sel insoluble avec la strychnine diminuant ainsi son absorption. Il doit être utilisé à forte dilution (1:5000) car c'est un puissant toxique (130).

4) Les accélérateurs du transit

Les sulfates de sodium ou de magnésium sont parfois utilisés pour accélérer le transit et éviter ainsi une trop forte absorption de strychnine en cas de lavage gastrique tardif mais cette pratique semble peu efficace (25).

5) La diurèse forcée et les moyens d'épuration extrarénale

La diurèse forcée, l'hémodialyse et la dialyse péritonéale ont été recommandées au début des années 1970 pour accélérer l'élimination de la strychnine (130). Ces techniques sont de plus en plus délaissées actuellement, d'autant que l'excrétion urinaire est inférieure à 1 p. 100 en cas d'intoxication massive et que le toxique disparaît du sang rapidement (74, 122, 143). Ces pratiques sont cependant toujours utiles dans le cas de complications secondaires, par exemple pour la prévention et le traitement de l'insuffisance rénale aiguë consécutive à une rhabdomyolyse (143).

IV) CORRECTION DES DESORDRES METABOLIQUES

1) L'acidose

Le traitement de l'acidose lactique passe par la correction des mécanismes responsables de la production de lactate: les convulsions dans le cas de l'intoxication à la strychnine. Le contrôle de celles-ci permet la correction d'une acidose lactique même sévère en 40 à 60 minutes sans administration de solutés alcalinisants (61, 96, 106, 113).

GORDON rapporte le cas d'un patient, dont le pH est à 6,60, traité par une alcalinisation sans correction des mouvements convulsifs. Les gaz du

sang, mesurés quelques minutes après, montrent un pH à 6,46. A cet instant, l'injection de curare stoppe les convulsions. Une heure plus tard, le pH est à 7,40. Ce cas clinique illustre l'inutilité des bicarbonates pour le contrôle de ces acidoses (61).

Quelques auteurs proposent cependant une alcalinisation dans les acidoses sévères (pH inférieur à 7,1) malgré l'hypokaliémie provoquée et l'alcalose de rebond (96, 106).

Un protocole de traitement a été proposé par BOYD qui a montré l'existence d'une corrélation négative entre le pH artériel et le logarithme de la concentration du lactate sanguin ($r = -0,878$). La relation s'exprime par la formule:

$$\text{pH} = 7,80 - 0,227 \lg [\text{lactate}]$$

Le nomogramme suivant (fig. 3) indique la probabilité pour que la concentration du lactate sanguin soit à l'origine de l'acidose observée.

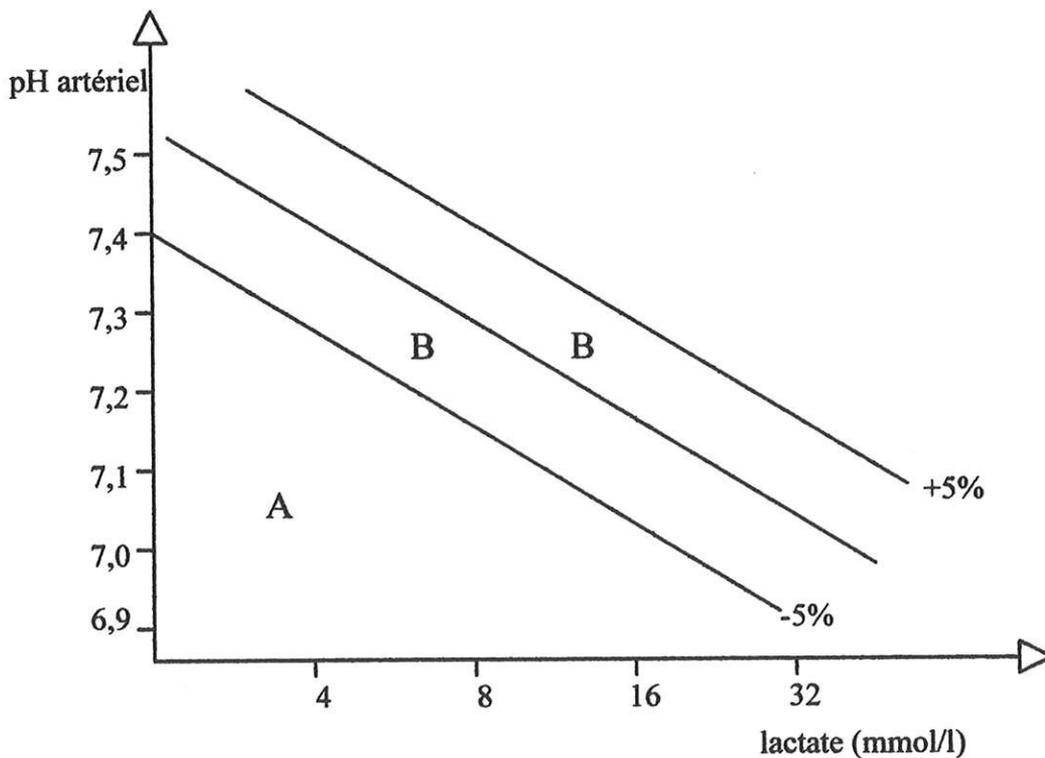


fig. 3: régression du pH en fonction du lactate sanguin

Deux zones sont déterminées, séparées par une limite de confiance correspondant à 95 p. 100 de la corrélation négative pH-lactates:

- zone A dans laquelle la concentration de lactate sanguin n'est pas seule responsable de l'acidose; une autre composante est associée. Dans ce cas une alcalinisation par du bicarbonate peut être nécessaire.
- zone B correspondant à une acidose lactique pure. Le taux de lactate sanguin suffit à expliquer l'acidose qui se corrigera sans administration de bicarbonate après le contrôle des convulsions (25).

2) Les troubles ioniques

A) La kaliémie

Comme il a été vu, il n'existe aucune règle pour expliquer ses variations. La rhabdomyolyse produit une hyperkaliémie tandis que la correction de l'acidose par le bicarbonate provoque une hypokaliémie.

B) La calcémie

Les variations de la calcémie sont à surveiller en cas de rhabdomyolyse.

LEGISLATION ACTUELLE CONCERNANT L'EMPLOI DE LA STRYCHNINE EN AGRICULTURE

En France, la législation actuelle est réglementée par l'arrêté du 24 février 1982 modifié par celui du 9 octobre 1984.

Article premier - La strychnine et ses sels ne peuvent être utilisés en agriculture (champs et jardins) que par les groupements de défense contre les ennemis des cultures, agréés par les préfets, et uniquement dans la confection d'appâts (vers de terre) pour la destruction des taupes.

Article 2 - La strychnine et ses sels ne peuvent être délivrés que dans les conditions suivantes:

Seules les personnes habilitées à exercer la pharmacie sont autorisées à effectuer cette délivrance.

Ces substances ne peuvent être délivrées qu'aux groupements de défense précités.

Les dites substances, et notamment le sulfate neutre de strychnine, doivent être préalablement diluées à 10 p. 100 avec des matières inertes et insolubles, et additionnées d'une matière colorante intense, rouge, noire, verte ou bleue.

Les responsables de ces groupements procèdent à la confection des appâts et tiennent dans les conditions fixées par les arrêtés préfectoraux prévues à l'article 3, une comptabilité spéciale indiquant les quantités de sulfate de strychnine utilisées et les quantités d'appâts préparées.

En l'absence de tels groupements, les groupements de défense sanitaire du bétail agréés par les préfets, commissaires de la République, sont également autorisés à recevoir et à utiliser les substances en cause dans les mêmes conditions.

Article 3 - La destruction des taupes au moyen d'appâts additionnés de strychnine doit être faite uniquement par lutttes collectives et sous la surveillance du service de la protection des végétaux. Les périodes, modalités

de lutte et mesures de sécurité particulières à prendre sont fixées par des arrêtés préfectoraux.

Article 4 - Les préparations à 10 p. 100 visées dans l'article 2 ne doivent pas être utilisées à plus de trente grammes par kilogramme de vers de terre pour la confection des appâts. Ceux-ci doivent être introduits dans les galeries des taupes de telle façon qu'ils ne risquent normalement pas d'être refoulés à la surface du sol. Les appâts inutilisés à la fin de la campagne de lutte doivent être immédiatement incinérés ou enfouis dans le sol à une profondeur d'au moins 30 centimètres.

Article 5 - Les groupements de défense contre les ennemis des cultures doivent avertir le public par des pancartes placées aux accès des lieux ou des zones traitées ou par d'autres moyens.

Les opérateurs doivent prendre toutes précautions dans la manipulation des appâts empoisonnés, notamment porter des gants et ne pas fumer.

Après chaque opération, les gants doivent être lavés soigneusement, de même que les mains et les ongles avant toute absorption d'aliments.

A cet effet, les responsables sont tenus de mettre à la disposition des opérateurs du savon ainsi que de l'eau en quantité telle que chacun d'eux puisse se laver avec de l'eau propre.

Les récipients ou instruments ayant servi aux manipulations, après avoir été soigneusement lavés, doivent être mis au rebut. Ils ne doivent en aucun cas être employés à recevoir des produits susceptibles d'entrer directement ou indirectement dans l'alimentation de l'homme et des animaux.

Article 6 - L'arrêté du 21 janvier 1958 relatif à l'utilisation, en agriculture, de la noix vomique, de la strychnine et de ses sels est abrogé.

Article 7 - Le directeur de la qualité (service de la protection des végétaux) au ministère de l'agriculture et le directeur de la consommation et de la répression des fraudes au secrétariat auprès du ministre de l'économie, des finances et du budget, chargé de la consommation, sont chargés, chacun en ce qui les concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République Française.

ETUDE

I) LE CADRE

Le Limousin est une région essentiellement rurale comprenant les départements de la Haute-Vienne, de la Corrèze et de la Creuse. Sa principale agglomération, Limoges, compte environ 200 000 habitants et abrite le Centre Hospitalier Régional Universitaire Dupuytren. Dans le reste de la région, les plus grandes villes ne dépassent guère 20 000 habitants et la population, vieillissante, est encore largement tournée vers le travail de la terre.

II) METHODOLOGIE

Cette étude descriptive porte sur des patients qui ont, avec certitude, ingéré une quantité toxique de strychnine.

La liste des sujets intoxiqués a été établie grâce aux registres du SAMU 87, du service des urgences et du service de réanimation du CHRU de Limoges. Par la suite, le dossier médical de chaque patient a été consulté afin de constituer le recueil de données qui sert de base à ce travail. Pour chacun d'entre eux, il a été recherché:

- le nom,
- le prénom,
- le sexe,
- la date de naissance,
- le lieu d'habitation,
- la dose ingérée de strychnine,
- la médication concomitante de l'intoxication,
- la date de l'intoxication,
- l'heure de l'intoxication,
- l'heure de l'arrivée des premiers secours,
- l'heure de l'hospitalisation au CHRU,
- la nature des premiers secours,
- la nature du transport vers le CHRU s'il a eu lieu,
- la nature des manifestations musculaires observées,
- la nature des soins préhospitaliers puis hospitaliers,

l'évolution,
les séquelles,
les complications,
les durées d'hospitalisation et de ventilation,
la strychninémie,
la strychninurie,
la concentration de strychnine dans le lavage gastrique s'il a eu lieu,
les dosages sanguins des CPK, LDH, SGOT, SGPT,
les dosages sanguins du pH, des bicarbonates et de la créatinine,
les dosages de la kaliémie, de la calcémie,
la température à l'arrivée.

Depuis 1972, environ 140 intoxications à la strychnine ont été recensées dans la région de Limoges, nombre probablement très inférieur à la réalité puisque la recherche de ces patients s'est appuyée sur des registres non informatisés, plus ou moins incomplets pour les plus anciens. Par ailleurs, il est impossible de prendre en compte les sujets intoxiqués pour lesquels le médecin traitant n'a pas jugé l'hospitalisation nécessaire, soit par retard de prise en charge, soit par absence de symptomatologie. De plus, les décès par intoxication à la strychnine découverts à domicile ne font pas, le plus souvent, l'objet d'une enquête médicolégale.

Parmi ces 140 intoxications recensées, ont été éliminées de l'étude celles dont le dossier médical était incomplet ou indisponible, voire perdu. Il en est de même des cas dont la prise du toxique n'a pu être certifiée soit par un dosage sanguin, urinaire ou du liquide de lavage gastrique, soit par une coloration bleu verdâtre des urines ou de la langue due à la présence de bleu de méthylène dans les rodenticides.

Les moyens statistiques utilisés sont l'analyse de la moyenne, variance et écart type, afin de déterminer la dispersion des groupes autour de leur moyenne.

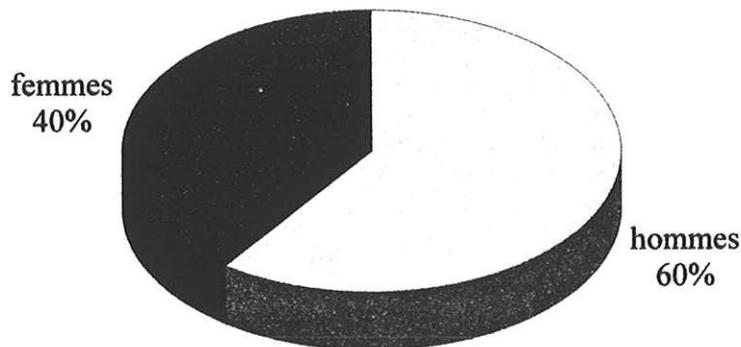
UNCLASSIFIED

III) RESULTATS

L'étude porte sur l'examen de 73 dossiers de 1973 à 1994.

Tous les cas sont des intoxications par ingestion de rodenticides contenant de la strychnine dans un but suicidaire. Quatre sujets étaient des récidivistes. Aucune intoxication accidentelle n'a été notée.

1) Répartition des intoxications en fonction du sexe



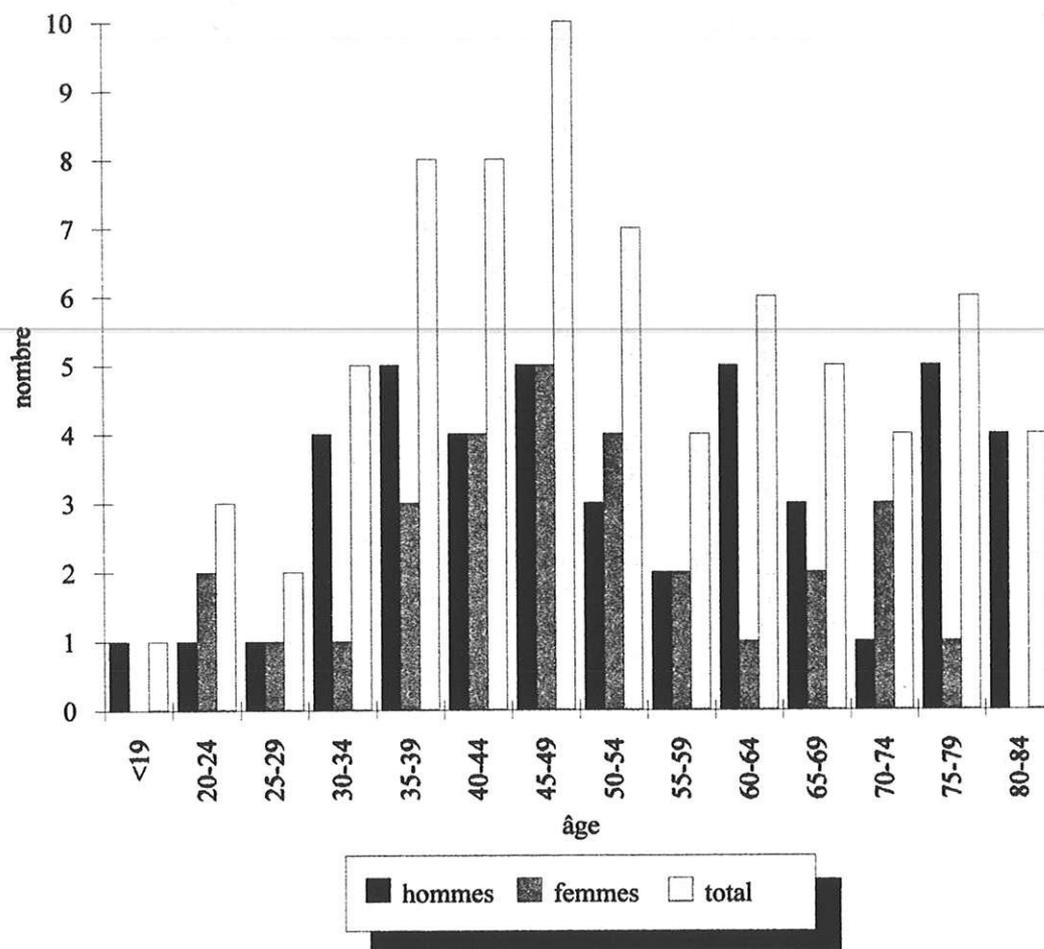
La répartition en fonction du sexe s'établit ainsi:

- 44 hommes soit 60 p. 100
- 29 femmes soit 40 p. 100

Dans cet échantillon, les hommes sont sensiblement plus nombreux que les femmes ce qui est en contradiction avec les tendances générales exposées par DESOILLE (37) et PLANQUES (103) pour qui ce mode de suicide paraîtrait plus fréquent chez les femmes.

2) Répartition des intoxications en fonction de l'âge

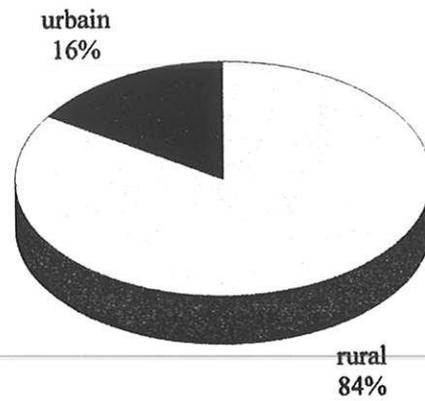
La moyenne d'âge est de 52 ± 2 ans.



La tranche d'âge la plus exposée se situe entre 35 et 54 ans totalisant près de la moitié des intoxications (45%). Cependant, celle comprise entre 55 et 84 ans est largement représentée (39%). En revanche, les empoisonnements à la strychnine concernent peu les sujets-jeunes, puisque seulement 15 p. 100 des intoxiqués ont moins de 34 ans. Cette étude rapporte un cas de tentative de suicide chez un enfant de 11 ans.

Chez les hommes, ces intoxications touchent tous les âges tandis que, chez les femmes, il existe une diminution régulière à partir de 50 ans, les hommes étant majoritaires dans les âges avancés.

3) Répartition des intoxications en fonction de l'habitat



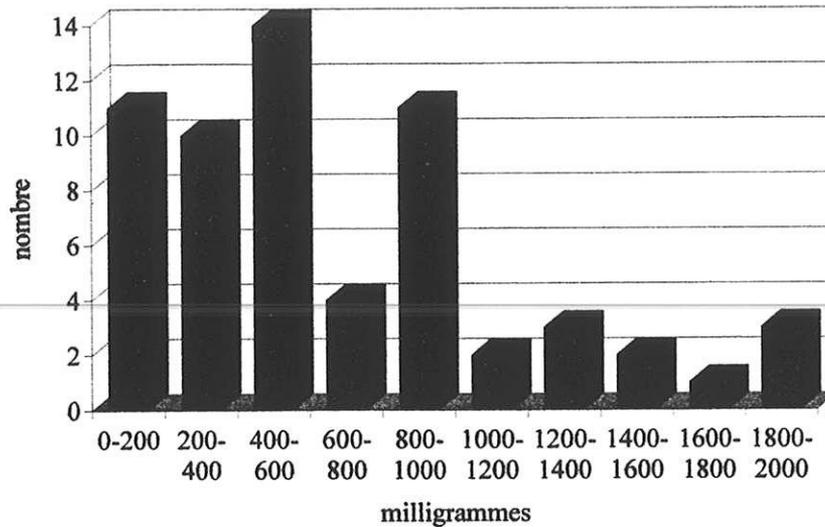
La répartition en fonction de l'habitat s'établit ainsi:

- 59 ruraux
- 11 citadins
- 3 non connus

La grande majorité des sujets intoxiqués concerne les ruraux. Les rodenticides utilisés sont souvent stockés depuis plusieurs années dans les réserves d'une ferme ou d'une maison de campagne.

4) Répartition des intoxications en fonction de la dose ingérée

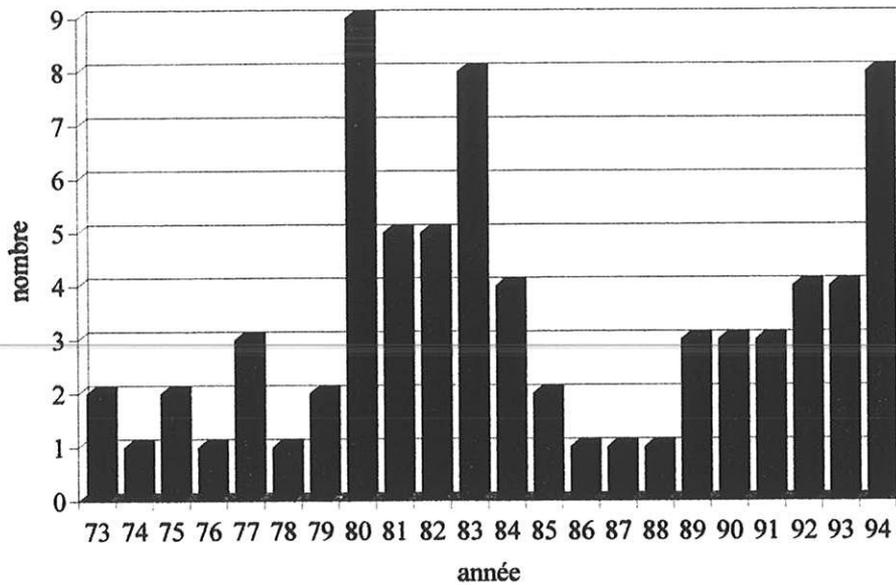
La moyenne de la dose ingérée est de 629 ± 62 mg.



La répartition des intoxications en fonction de la dose ingérée montre que celle-ci est rarement supérieure à 1 g de strychnine. Les rodenticides, vendus au public avant l'arrêté de 1982 et responsables de la plupart des intoxications actuelles, se présentaient principalement sous forme de flacons de 18 g de poudre dosée à 5 p. 100, soit 900 mg de strychnine. Le plus souvent, les sujets en ingèrent avec de l'eau, soit une cuillerée à soupe (225 mg), soit la moitié du flacon (450 mg), ou sa totalité (900 mg), mais rarement plus. Les flacons disponibles aujourd'hui en pharmacie, mais interdits à la vente au public, sont le plus souvent du TAUPINOL® liquide de 15 g dosés à 10 p. 100, soit 1,5 g de strychnine.

La strychnine est généralement ingérée seule, cependant 24 sujets l'ont associée à une ou plusieurs autres prises médicamenteuses. Les benzodiazépines et l'alcool ont été utilisés douze fois, la chloralose deux fois, les neuroleptiques et les organophosphorés une seule fois. Par ailleurs, deux patients ont ajouté à l'ingestion de strychnine une tentative de noyade, pour l'un, et une plaie sous-costale par arme blanche, pour l'autre.

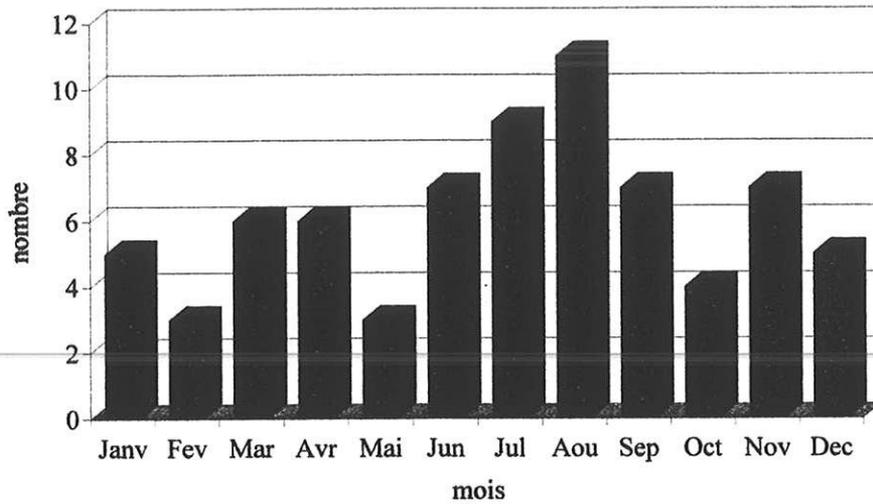
5) Répartition des intoxications en fonction de l'année



Cette répartition n'a qu'une signification relative puisque la majorité des dossiers non exploitables concernent précisément les années 1984 à 1988. Cependant il est important de remarquer une recrudescence lente mais inexorable des intoxications au cours de ces dernières années. En 1994, huit cas ont été recensés, ce qui demeure un chiffre élevé 12 ans après les mesures de 1982 visant à limiter l'emploi des rodenticides à base de strychnine.

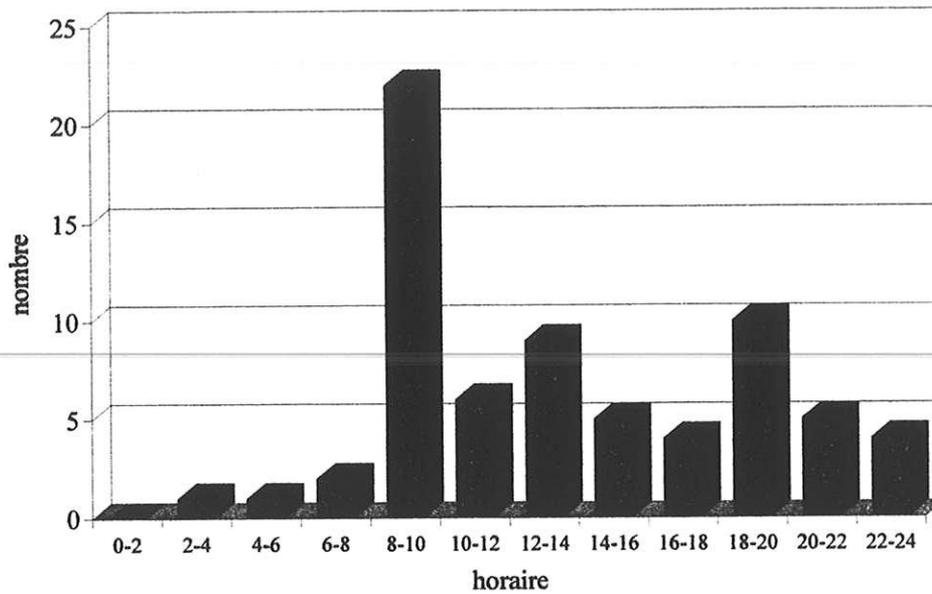
Dans le Limousin, l'intoxication à la strychnine n'est donc pas exceptionnelle.

6) Répartition des intoxications au cours de l'année



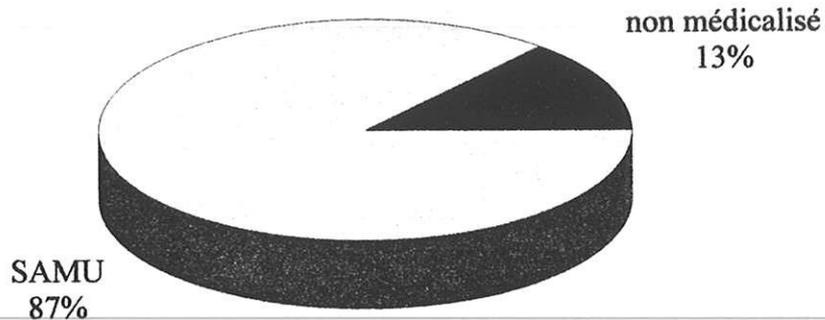
Il existe une nette recrudescence des intoxications durant l'été. Les mois de juin, juillet, août et septembre, totalisent plus de 46 p. 100 de l'ensemble des intoxications.

7) Répartition des intoxications au cours de la journée



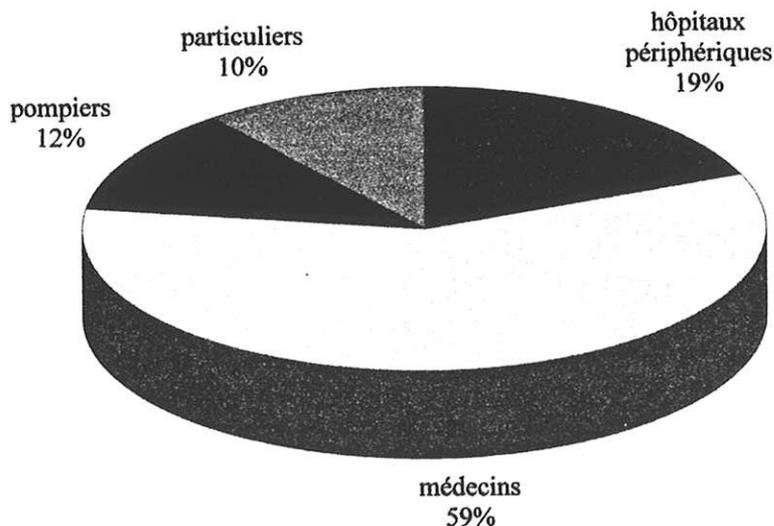
Huit intoxications sur dix ont lieu la journée entre 8 et 20 heures avec une nette prédominance en début de matinée (31% des cas de 8 à 10 heures).

8) Répartition des intoxications en fonction du mode de transport depuis l'ouverture du SAMU 87



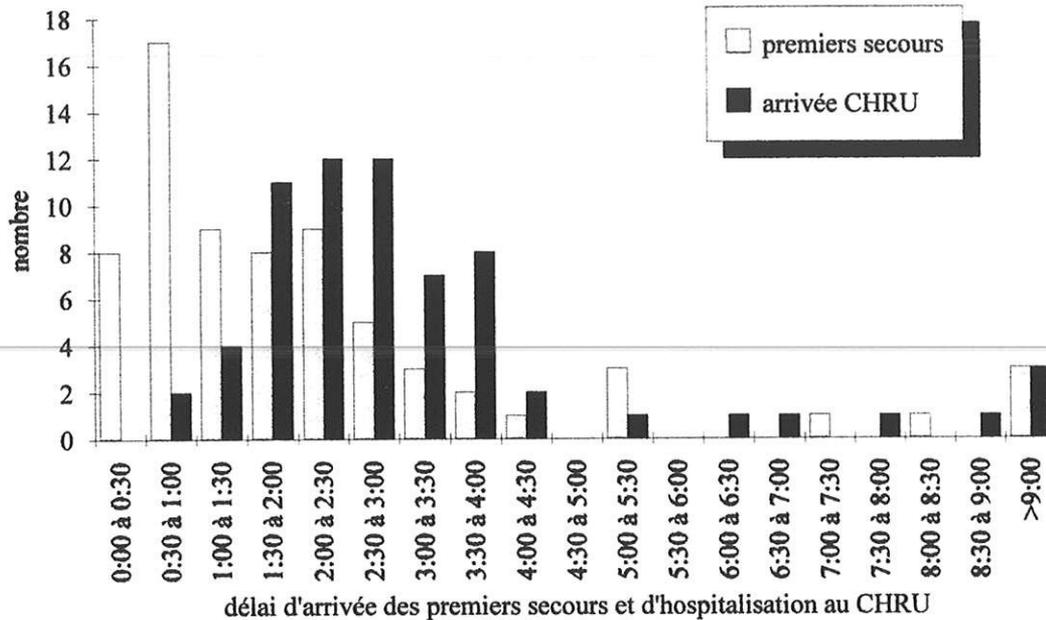
Depuis l'ouverture du SAMU 87 en mars 1977, 58 sujets intoxiqués à la strychnine, sur un total de 67 patients, ont été pris en charge par le SMUR.

L'origine des appels au SAMU a été le médecin généraliste dans 34 cas, un hôpital périphérique dans 11 cas, les pompiers dans sept cas ou des particuliers dans six cas.



Sur un total de 58 prises en charge, 50 patients ont été traités avec du diazépam et 16 intubés.

9) Répartition des intoxications en fonction du délai d'arrivée des premiers secours et d'hospitalisation au CHRU



Une forte majorité des cas (72%) est prise en charge moins de deux heures trente minutes après l'ingestion et plus d'un tiers des sujets (35%) en moins d'une heure. Ce délai d'intervention est court, mais reste trop long dans le cas de l'intoxication à la strychnine puisque les premiers signes apparaissent moins d'une demi-heure après l'ingestion.

Certains sujets n'ont été secourus que neuf heures après l'intoxication, c'est-à-dire après la phase critique des huit premières heures. Ce retard dans la prise en charge est dû à une découverte tardive de l'intoxiqué.

L'hospitalisation au CHRU se fait en majorité (71%) dans un délai d'une heure trente à quatre heures.

La moyenne du délai d'intervention des premiers secours est 2 heures 09 \pm 16 minutes et celle d'hospitalisation de 3 heures 11 \pm 17 minutes.

10) Durée d'hospitalisation

La durée moyenne de l'hospitalisation dans les services de réanimation et des urgences est courte (2,7 \pm 0,4 jours).

11) La mortalité

Douze sujets (16%) n'ont pas survécu à leur intoxication. Tous sont décédés d'anoxie cérébrale irréversible à la suite d'un arrêt cardiorespiratoire. Un cas a permis un don d'organe.

A l'arrivée des premiers secours, onze d'entre eux étaient en arrêt cardiorespiratoire. Le dernier est décédé d'un engagement cérébral, en 1975, trois jours après avoir présenté un spasme de la glotte et un arrêt cardiorespiratoire pendant le lavage gastrique.

L'heure de prise se situe pour dix cas (91%) entre 8 et 20 heures. Une seule intoxication a été nocturne. Dans un cas, l'heure de prise est inconnue.

La dose de strychnine ingérée n'est pas un facteur de pronostic puisque les décès sont survenus pour des doses très variées.

Depuis 1991, huit décès ont été comptabilisés. Il convient d'y ajouter cinq sujets découverts morts ayant fait l'objet d'une autopsie médico-légale dont les dosages de strychnine ont été effectués par le service de toxicologie du CHRU de Limoges. Ce qui porte à treize le nombre de décès par empoisonnement à la strychnine de 1991 à 1994.

12) Les complications

A) Les complications cardiologiques

- Seize sujets, soit 22 p. 100, ont présenté un arrêt cardiorespiratoire parmi lesquels treize ont bénéficié d'une réanimation. Celle-ci a été efficace dans un premier temps pour douze d'entre eux.

Dans cette série, douze patients sont décédés, trois ont guéri sans séquelle et le dernier a présenté un coma végétatif.

- Trois patients ont présenté des troubles du rythme n'ayant eu aucune conséquence grave.

B) La rhabdomyolyse

Quatorze cas de rhabdomyolyse ont été diagnostiqués (taux de CPK supérieur à 1000 UI/l ou symptômes cliniques évocateurs) sur un total de 62

dossiers exploitables soit 22 p. 100. En effet, pour 11 sujets, les informations cliniques ne permettent ni d'affirmer, ni d'infirmer une rhabdomyolyse. Dans cette étude, un patient a présenté un taux de CPK supérieur à 60 000 UI/l.

Pour ce qui concerne ces sujets, la moyenne des doses ingérées est 455 ± 94 mg donc nettement inférieure à la moyenne de tous les cas. La survenue de la rhabdomyolyse n'est donc pas dépendante de la dose de poison ingérée.

La moyenne du délai d'arrivée des premiers secours ($1:53 \pm 0:33$) et celle du délai d'hospitalisation ($3:14 \pm 0:29$) sont sensiblement les mêmes que celles observées pour l'ensemble des cas.

Parmi ces quatorze sujets, onze ont présenté des manifestations musculaires. Pour les trois autres, aucune convulsion, clonie, contracture ou fasciculation n'a été notée. Des manifestations musculaires se sont probablement déclarées avant l'arrivée des secours mais n'ont pas été rapportées aux médecins.

A leur arrivée au CHRU, trois de ces quatorze patients présentaient une température supérieure à 40°C , tandis que pour six autres, elle était comprise entre $37,5^{\circ}\text{C}$ et 40°C .

Tous les sujets ont été traités par diazépam, associé à des curares pour six d'entre eux, à d'autres benzodiazépines pour deux patients et à des barbituriques pour le dernier.

Dix lavages gastriques et sept diurèses forcées ont été entrepris.

La moyenne de la durée d'hospitalisation ($2,6 \pm 0,5$ jours) n'est pas plus longue que celle observée pour la totalité des cas.

Parmi ces cas, quatre décès sont à déplorer et les complications associées sont nombreuses et variées:

- 1 arrêt cardiocirculatoire
- 1 trouble du rythme cardiaque
- 2 infections diverses
- 10 insuffisances rénales soit 71 p. 100
- 7 acidoses métaboliques
- 5 hypokaliémies
- 2 hyperkaliémies.

C) L'acidose métabolique

Quinze acidoses (pH inférieur à 7,3), soit 20 p. 100, ont été diagnostiquées dont deux graves (pH à 6,62 et 6,84). Parmi ces patients, cinq sont décédés et un présente des séquelles neurologiques irréversibles; les neuf autres ont totalement guéri.

Tous ces sujets ont absorbé plus de 200 mg de strychnine. La moyenne de la dose ingérée (740 ± 136 mg) n'est guère supérieure à celle observée pour la totalité des cas.

Un seul patient n'a pas reçu de traitement anticonvulsivant tandis que tous les autres ont été traités par du diazépam associé, dans la moitié des cas, à des curares. Treize sujets (86%) ont bénéficié d'une correction de leur acidose par des bicarbonates, tandis que les deux autres présentaient des acidoses de faible importance (pH respectivement de 7,27 et 7,28).

A ces acidoses, sont associés quatre cas de rhabdomyolyse, huit d'insuffisance rénale, deux d'hyperkaliémie et six d'hypokaliémie. La prise en charge de ces patients fut cependant rapide puisque la moyenne du délai d'arrivée des premiers secours était 1 heure 27 ± 24 minutes et celle du délai d'hospitalisation de 2 heures 43 ± 18 minutes.

D) L'insuffisance rénale

Une insuffisance rénale, définie par une créatininémie supérieure à $115 \mu\text{mol/l}$, a été diagnostiquée 17 fois sur un total de 57 dossiers exploitables soit 29 p. 100. Dans plus de la moitié des cas, l'origine de cette insuffisance rénale est une rhabdomyolyse. Cependant celle-ci n'a pu être mise en évidence chez certains sujets, aussi la possibilité d'une rhabdomyolyse fugace ayant échappé au diagnostic a-t-elle été évoquée. En effet, tous les sujets de cette série ont eu des manifestations musculaires. L'un d'eux a même présenté une créatininémie à $890 \mu\text{mol/l}$ que les néphrologues attribuent à une rhabdomyolyse sans augmentation massive des CPK; ce patient n'a pas été dialysé.

La moyenne de la durée d'hospitalisation dans les services de réanimation et d'urgence ($4,4 \pm 1,5$ jours) est plus longue que celle observée pour l'ensemble des cas.

E) L'hypokaliémie

Une hypokaliémie inférieure à 3,5 mmol/l concerne treize sujets sur 63 dossiers exploitables (20%). Sept d'entre eux avaient reçu des bicarbonates et présentaient une kaliémie inférieure à 3,1 mmol/l. Pour ceux n'en ayant pas reçu, la kaliémie était comprise entre 3,2 et 3,5 mmol/l. Il apparaît ainsi que la correction de l'acidose par les bicarbonates serait responsable des hypokaliémies les plus profondes de cette étude.

F) Les infections

Dans cette étude, les différentes infections ont touché 15 p. 100 des sujets et se répartissent ainsi:

- 5 pneumopathies d'inhalation
- 5 infections urinaires
- 1 septicémie.

La durée moyenne d'hospitalisation chez ces patients ($8,09 \pm 2,37$ jours) est environ trois fois plus longue que celle observée pour l'ensemble des cas.

G) L'hyperthermie

Sur 66 patients dont la température rectale a été mesurée à l'arrivée au CHRU, 19 patients (28%) présentaient une température supérieure à 37,5°C alors que pour 6 p. 100 celle-ci était supérieure à 40°C.

Pour ce qui concerne les quatre sujets, dont l'hyperthermie était supérieure à 40°C, ils ont dû être intubés en raison d'épisodes de convulsions prolongés dont un en opisthotonos. Les complications associées sont trois rhabdomyolyses, trois insuffisances rénales aiguës et trois acidoses. Un sujet est décédé, alors que les trois autres guérissent sans séquelle.

Tous ces sujets, présentant des manifestations musculaires, furent traités avec du diazépam dont la dose moyenne utilisée fut de 126 ± 23 mg pendant

les 24 premières heures. La moyenne de la durée d'hospitalisation ($2,8 \pm 0,4$ jours) chez ces 19 patients est identique à celle calculée sur le groupe entier.

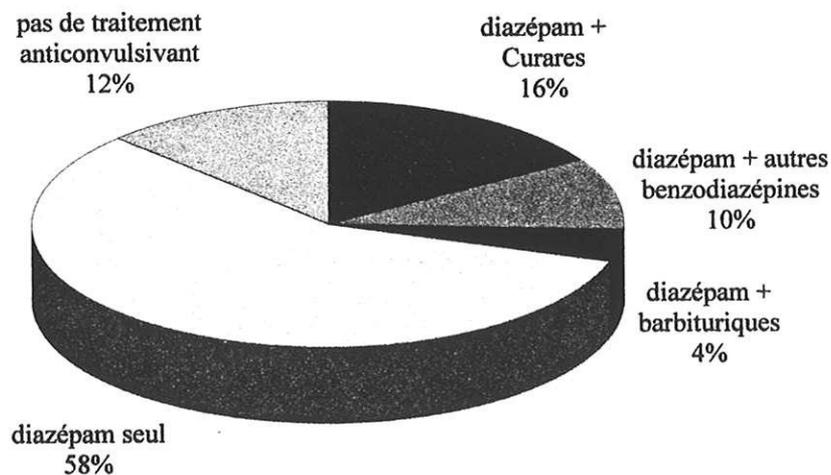
13) Les séquelles

Sur les 61 survivants de cette étude, un seul a présenté des séquelles à type de coma végétatif dû à une anoxie cérébrale prolongée par arrêt cardiocirculatoire. La patiente âgée de 42 ans ayant absorbé 1800 mg de strychnine dans un but suicidaire fut hospitalisée en réanimation durant 28 jours.

14) Les traitements

A) Le traitement anticonvulsivant

La dose de diazépam utilisée pendant les 24 premières heures est en moyenne de $91,6 \pm 12,3$ mg.

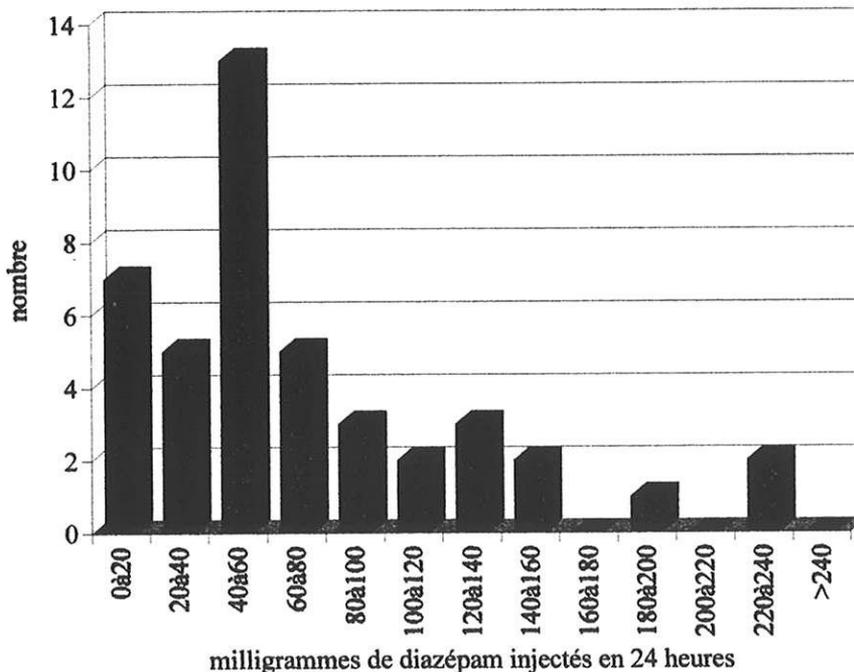


Parmi les 73 sujets intoxiqués, une faible proportion d'entre eux (12%) n'a reçu aucune médication anticonvulsivante. En revanche, si le traitement anticonvulsivant est fortement majoritaire: 87 p. 100 de l'ensemble, il convient cependant de distinguer les cas où le diazépam est utilisé seul (58%), de ceux où il est associé avec soit des curares (16% des cas), soit des

barbituriques (4%) ou bien encore d'autres benzodiazépines pour environ 10 p. 100 des sujets.

Parmi les 64 patients ayant reçu du diazépam, trois ont été intubés pour arrêt cardiocirculatoire et 12 en raison d'un traitement associant des curares. Ces intubations étaient indispensables. Pour ce qui concerne les autres sujets, tous conscients, six seulement ont été intubés pour des raisons non précisées. Ainsi, dans la majorité des cas (87%), les sujets conscients traités par du diazépam n'ont pas été intubés. Le diazépam est donc une molécule efficace pour contrôler les mouvements convulsifs et ses effets dépresseurs de la fonction respiratoire, dans le cas de l'intoxication à la strychnine, sont suffisamment modérés pour éviter l'intubation.

Les 43 sujets non intubés et traités par du diazépam seul sont répartis de la façon suivante en fonction de la dose utilisée.



Plus de la moitié des patients (58%) ont reçu moins de 60 mg/24 heures de diazépam, tandis que pour 10 sujets les doses s'échelonnent de 100 à plus de 200 mg/24 heures. Ces données montrent qu'il est possible d'injecter des doses importantes de diazépam sans avoir recours à la ventilation artificielle.

La moyenne de la dose de diazépam administrée durant les 24 premières heures chez ces patients non intubés ($66,7 \pm 8,4$ mg) est évidemment plus faible que celle utilisée chez les patients intubés (142 ± 31 mg).

B) L'intubation

Dans cette étude, l'intubation a été effectuée chez 24 sujets (32%), 16 fois par le SAMU avant l'hospitalisation et 8 fois au CHRU.

Le délai d'arrivée des premiers secours ($1:21 \pm 0:12$) et celui de l'hospitalisation ($2:22 \pm 0:10$) sont relativement plus courts (50 minutes environ) que ceux observés pour la totalité des cas.

Exceptés certains patients en arrêt cardiocirculatoire, tous ont présenté des manifestations musculaires et reçu du diazépam, associé douze fois à des curares. La moyenne de la dose de diazépam utilisée chez ces sujets, pendant les 24 premières heures, est élevée (142 ± 31 mg).

Dans cette série, neuf patients sont décédés et un présente des séquelles neurologiques irréversibles. Comme complications, on observe trois troubles du rythme, dix infections, onze acidoses, sept rhabdomyolyses, dix insuffisances rénales, huit hypokaliémies et deux hyperkaliémies.

La moyenne de durée de ventilation ($2,5 \pm 1,1$ jours) et d'hospitalisation dans les services de réanimation et d'urgence ($5,5 \pm 1$ jours) sont relativement brèves.

C) Le lavage gastrique

Une sonde gastrique a été placée chez 34 patients (46%) en vue d'un lavage gastrique. Le charbon activé n'a été employé que trois fois, dans un hôpital périphérique. Aucun accélérateur du transit n'a été administré.

Parmi ces cas, sept décès sont à signaler dont un directement en rapport avec un lavage gastrique sans protection préalable des voies aériennes supérieures.

D) Les vomissements

Douze sujets ont présenté des vomissements précoces. Dans cette série, aucune intubation n'a été nécessaire, une seule complication (rhabdomyolyse avec CPK à 1550 UI/l) a été observée mais aucun décès n'est à signaler.

E) Les moyens d'épuration

Une diurèse osmotique ou forcée a été provoquée 19 fois soit 26 p. 100 tandis qu'une seule hémodialyse a été pratiquée sans succès.

15) La strychninémie

Les dosages quantitatifs de la strychninémie ont été effectués 27 fois par chromatographie en phase liquide à haute performance dans le service de toxicologie du CHRU de Limoges; leur moyenne est $2,4 \pm 0,8$ mg/l.

Un homme de 63 ans, ayant ingéré 1350 mg de strychnine, présentait une strychninémie dosée à 22 mg/l, ce qui semblerait être le taux le plus élevé connu chez un patient n'ayant aucune complication ni séquelle. La durée d'hospitalisation s'est limitée à 24 heures durant lesquelles le seul traitement fut 115 mg de diazépam.

16) La prise concomitante de benzodiazépines ou d'alcool lors d'intoxication à la strychnine a-t-elle une action protectrice?

L'ingestion de strychnine a été associée chez 12 patients à des benzodiazépines. La mortalité dans ce groupe est inférieure à celle de l'ensemble de la population étudiée. Ceci aurait tendance à prouver l'action protectrice de la prise concomitante de ces produits, bien que ce résultat soit peu significatif vu le nombre insuffisant de cas.

IV) DISCUSSION

Cette étude porte sur 73 patients intoxiqués en 21 ans; tous ont ingéré volontairement de la strychnine dans un but suicidaire.

La série paraît assez hétérogène avec une grande amplitude de variation pour la plupart des caractères.

L'âge moyen est élevé (52 ± 2 ans), 85 p. 100 des patients ayant plus de 35 ans. La dose moyenne ingérée (629 ± 62 mg) correspond à plusieurs fois la dose considérée comme létale, bien qu'elle ne soit pas un facteur de pronostic.

Contrairement aux tendances générales exposées par DESOILLE (37) et PLANQUES (103), les résultats de cette analyse rejoignent les conclusions de DUMONT (43) et de ROUDEL (114), à savoir que l'intoxication à la strychnine touche plus fréquemment les hommes (60%) que les femmes (40%).

Les rodenticides étant des produits agricoles, il est normal que le milieu rural soit plus largement représenté (84%).

Ainsi se dégage l'existence d'une population à risque: un homme de la campagne, d'âge mûr et même parfois avancé.

L'intoxication à la strychnine n'est donc pas exceptionnelle en Limousin où l'agriculture reste une activité importante. Il s'agit d'un empoisonnement potentiellement grave puisque la mortalité s'élève à 16 p. 100 (mortalité comparable à celles des études de DUMONT et de ROUDEL). Le décès survient par arrêt cardiocirculatoire anoxique à la suite d'une asphyxie par contraction tonique des muscles de la respiration. Dans 91 p. 100 des cas, cet arrêt se produit avant l'arrivée des premiers secours; la réanimation cardiorespiratoire est généralement couronnée de succès (92% des cas) mais souvent trop tardive pour éviter des lésions neurologiques irréversibles. Le pronostic vital est donc favorable si la prise en charge du sujet intoxiqué intervient avant l'arrêt cardiorespiratoire.

Le délai d'intervention est déterminant. S'il n'est pas toujours possible de réduire le délai de découverte de l'intoxication, il est en revanche facile de

réduire celui d'intervention des secours compétents. Le rôle du SAMU dans cette course contre la montre est primordial. Dans cette étude, le délai moyen d'arrivée des premiers secours médicalisés ($2:09 \pm 0:16$) est relativement court.

Si le patient survit aux premières heures de l'intoxication, sa guérison sera le plus souvent rapide et sans séquelle (98% des cas). La durée moyenne d'hospitalisation ($2,7 \pm 0,4$ jours) est particulièrement courte pour un empoisonnement de cette gravité.

La complication la plus fréquente est l'insuffisance rénale (29%), le plus souvent associée à une rhabdomyolyse (22%) et à une acidose métabolique (20%). Les infections (15%) constituent un facteur de prolongement de l'hospitalisation tandis que les hypokaliémies sont le plus souvent secondaires à la correction de l'acidose par des bicarbonates.

Le traitement de l'intoxication à la strychnine est actuellement bien codifié. Après avoir vérifié le bon fonctionnement respiratoire, il convient de maîtriser les convulsions. Le produit de choix est le diazépam qui doit être administré par voie intraveineuse à doses suffisantes et dont les effets dépresseurs sur la vigilance et sur la fonction respiratoire sont très diminués dans ce type d'intoxication. Dans la plupart des cas, il est possible d'injecter des doses importantes sans que l'intubation soit nécessaire. Le diazépam suffit, dans la majorité des cas, pour contrôler les convulsions. En cas d'efficacité insuffisante, il ne faut pas hésiter à intuber le sujet et lui administrer des curares. L'objectif essentiel est le contrôle absolu et rapide des mouvements convulsifs dont dépend directement la survenue des complications.

Le lavage gastrique précoce ne doit être effectué qu'après protection des voies aériennes supérieures par l'intubation. Dans la série étudiée, un cas de décès dû à un lavage gastrique exécuté dans de mauvaises conditions illustre parfaitement ce danger potentiel.

Cependant les conseils thérapeutiques dans ce domaine sont ambigus. D'une part, le diazépam doit être utilisé afin de traiter les sujets intoxiqués à la strychnine sans avoir à les intuber. D'autre part, le lavage gastrique fait partie intégrante du traitement, mais nécessite l'intubation. Doit-on intuber des sujets uniquement pour effectuer le lavage gastrique ou ne doit-on pratiquer celui-ci

que chez les patients intubés? La seconde solution semble la meilleure car si le lavage gastrique permet d'éliminer environ 10 p. 100 de la quantité de strychnine ingérée, il ne présente qu'un intérêt secondaire puisque celle-ci n'est pas un facteur pronostique et que l'absorption digestive est très rapide. Le lavage gastrique ne se justifie réellement que si l'on a la notion de la prise associée de médicaments ou d'un autre produit dont la rémanence gastrique est plus longue.

En revanche, la faible proportion de complications (8%) et de mortalité (0%) chez les sujets ayant présenté des vomissements précoces semblerait signifier qu'ils améliorent le pronostic.

De nombreux auteurs préconisent de renoncer à traiter l'acidose métabolique de l'intoxication à la strychnine par un traitement à base de bicarbonates. Il est de toute façon peu efficace si les mouvements convulsifs persistent. En pratique, l'acidose est constamment corrigée car il est certes difficile de ne pas administrer quelques millilitres de bicarbonates à un patient dont le pH est inférieur à 7. Il convient alors de surveiller de près la kaliémie et une éventuelle alcalose de rebond.

Une jeune femme de cette étude a présenté une intoxication volontaire à la strychnine alors qu'elle était enceinte. Son traitement se limita à 60 mg de diazépam sur les 24 premières heures et l'accouchement s'est déroulé sept jours plus tard, la mère et l'enfant ne présentant aucune séquelle.

Jusqu'à présent, un seul cas d'intoxication à la strychnine chez une femme enceinte avait été décrit, dans lequel le fœtus n'avait pas vécu (60).

Enfin, il convient de rappeler ici la présence d'une strychninémie à 22 mg/l chez un patient qui n'a conservé aucune séquelle de son intoxication.

CONCLUSIONS

La législation, élaborée en 1982 et modifiée en 1984, concernant l'emploi et surtout la vente de la strychnine était nécessaire, voire indispensable. Certes les intoxications dues à ce poison sont moins fréquentes depuis ces nouveaux décrets mais, douze ans après, il est surprenant de constater qu'elles sont encore en nombre non négligeable. La plupart de ces empoisonnements volontaires par rodenticides se font néanmoins avec des produits vendus avant cette législation et stockés en particulier à la campagne. Il convient donc "d'attendre" que ces réserves soient épuisées, d'autant que la strychnine ne subit aucune dégradation de son potentiel toxique au cours du temps. Mais peut-on imaginer qu'il n'existe pas aujourd'hui d'empoisonnements avec des rodenticides délivrés récemment? La législation pour bénéfique qu'elle soit, est-elle appliquée strictement dans toutes les pharmacies? Dans de petits villages où tous les gens se connaissent, il est probablement difficile de refuser à tel ou tel ami ou voisin un flacon de ce produit miracle pour tuer les taupes du potager alors que la saison de lutte contre ces animaux est dépassée de quelques semaines. De plus, la dose létale de ce poison est suffisamment faible pour que le respect le plus strict des décrets en vigueur laisse "passer" les cent milligrammes de strychnine nécessaires au dépressif pour mettre fin à ses jours.

La solution la plus efficace serait d'interdire purement et simplement l'emploi et la vente de strychnine. Il existe sur le marché des rodenticides puissants, moins toxiques pour l'homme, ne contenant pas de strychnine. La strychnine n'est pas indispensable à la lutte contre les taupes.

REFERENCES

1. ALLIOT L., BRYANT G., GUTH P.S.
Measurement of strychnine by high-performance liquid chromatography.
J. Chromatogr., 1982, 232: 440-442
2. ARNESON D., CH'IEN L.T., CHANCE P., WILROY R.S.
Strychnine therapy in nonketotic hyperglycinemia.
Pédiatries, 1979, 63: 369-373
3. Arrêté du 24 Février 1982 (J. O. du 10 Mars 1982) relatif à l'emploi de la strychnine et de ses sels en agriculture.
4. Arrêté du 9 Octobre 1984 (J. O. du 24 Octobre 1984) modifiant l'arrêté du 24 février 1982 relatif à l'emploi de la strychnine et de ses sels en agriculture.
5. ARTHUS M.
Eléments de physiologie (pp 685-686)
1 vol., 874 p., Masson, Paris, 1902
6. ARTHUS BERTRAND A.
Intoxication par la strychnine.
Paris, Thèse de doctorat en médecine, 1970
7. BASELT R.C.
Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Vol. 1: Centrally-acting drugs. (pp 228-229)
1 vol, 306 p., Biomedical publications, Canton, 1978
8. BATLLE M.-C.
Les intoxications criminelles.
Montpellier, Thèse de doctorat en pharmacie, 1992

9. BECKER G.
Plantes toxiques (pp 36, 190-191)
1 vol., 224 p., Gründ, Paris, 1988
10. BELAUD B.
La taupe et les taupicides: biologie de l'animal, toxicité de la strychnine,
législation des produits.
Poitiers, Thèse de doctorat en pharmacie, 1986
11. BERNARD C.
Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses (pp
354-368)
1 vol., 488 p., J.B.Baillière et fils, Paris, 1857
12. BERT P.
Leçons sur la physiologie comparée de la respiration (pp 416-423)
1 vol., 588 p., J.B. Baillière et fils, Paris, 1870
13. BEZANGER-BEAUQUESNE L., PINKAS M., TORCK M.
Les plantes dans la thérapeutique moderne (pp 404-406)
1 vol., 496 p., Maloine, Paris, 1986
14. BILLY M.
Introduction à la chimie analytique (pp 78-95, 145-160)
1 vol., 189 p., Bordas, Paris, 1975
15. BISMUTH C.
Conduite à tenir devant une acidose métabolique en milieu
toxicologique.
Paris, Expansion Scientifique Française.
Réan. Méd. Urg., 1982, 149-154
16. BISMUTH C., BAUD F.J.
Acidoses métaboliques toxiques.
Réan. Soins Intens. Med. Urg., 1993, 9: 50-54

17. BISMUTH C., BAUD F.J., CONSO F., FREJAVILLE J.P., GARNIER R.
Toxicologie clinique (pp 427-428)
1 vol., 956 p., Flammarion, Paris, 1993
18. BISMUTH C., FREJAVILLE J.P., PEBAY-PEYROULA F., LECLERC J.P.
Rhabdomyolyse diffuse mortelle
Nouv. Presse Med., 1972, 1: 397-399
19. BISMUTH C., CARAMELLA J.P., ROSENBERG N.
Rhabdomyolyse au cours d'intoxication par la strychnine. A propos de deux cas.
Nouv. Presse Méd., 1977, 6: 3549-3550
20. BLAIN P.G., NIGHTINGALE S., STODDART J.C.
Strychnine poisoning: abnormal eye movements.
J. Toxicol. - Clin. Toxicol., 1982, 19: 215-217
21. BONDERF J., BRETEAU M., CONSO F., DALLY S., EFTHYMIU M.L., FURET Y., JAMET P.
Les principales intoxications aiguës par les pesticides : diagnostic, thérapeutique et prévention.
Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Intoxications. Pathologie du travail, 16001 L10, 7-1988, 1-12
22. BOULANGER P.
Intoxication par la strychnine.
Paris, Thèse de doctorat en médecine, 1980
23. BOULANGER P., POLONOVSKI J., BISERTE G., DAUTREVAUX M.
Biochimie médicale. Vol. 2: Métabolisme et régulations (pp 27-28)
1 vol., 344 p., Masson, Paris, 1981

24. BOURGEOIS H.
Intérêt du collyre au sulfate de strychnine dans le traitement des hétérophories.
Clin. Opht. Fr., 1976, 2: 165-166
25. BOYD R.E., BRENNAN P.T., DENG J.F., ROCHESTER D.F., SPYKER D.A.
Strychnine poisoning. Recovery from profound lactic acidosis, hyperthermia, and rhabdomyolysis.
Am. J. Med, 1983, 74: 507-512
26. BRIVET F.
Acidose et alcalose gazeuses.
Rev. Prat. (Paris), 1990, 40: 2029-2035
27. BURN D.J., TOMSON C.R.V., SEVIOUR J., DALE G.
Strychnine poisoning as an unusual cause of convulsions.
Postgrad. Med. J., 1989, 65: 563-564
28. CAMPBELL C.H.
Dr. Mueller's strychnine cure of snake-bite.
Med. J. Aust., 1968, 2: 1-8
29. CARETTI G.
Intoxication à la strychnine à propos de deux cas.
Besançon, Thèse de doctorat en médecine, 1987
30. CHUGH K.S., SINGHAL P.C., NATH I.V.S., PAREEK S.K., UBROI H.S., SARKAR A.K.
Acute renal failure due to non-traumatic rhabdomyolysis.
Postgrad Med. J., 1979, 55: 386-392
31. CONSO F.
Manipulation de poudre de strychnine.
Conc. Méd., 1986, 108: 3155

32. CREUSOT G., MOULIN S., HALLEREAU P.
Intoxication par la strychnine à propos d'une observation.
J. Méd. Légale - Droit Méd, 1989, 32: 57-61
33. CROUCH M.D., SHORT C.R.
High pressure liquid chromatographic determination of strychnine, using a reverse phase solvent system.
J. Assoc. Off. Anal. Chem., 1978, 61: 612-615
34. DECKER W.J., BAKER H.E., TAMULINAS S.H. KORNDORFFER W.E.
Two deaths resulting from apparent parenteral injection of strychnine.
Vet. Hum. Toxicol., 1982, 24: 161-162
35. DEROBERT L.
Intoxications et maladies professionnelles (pp 1238-1244)
1 vol., 1515 p., Flammarion, Paris, 1964
36. DESCOTTES J., TESTUD F., FRANTZ P.
Les urgences en toxicologie (pp 374-376)
1 vol., 561 p., Maloine, Paris, 1992
37. DESOILLE H., SCHERRER J., TRUHAUD R.
Précis de Médecine du travail (pp 912)
1 vol., 1116 p., Masson, Paris, 1984
38. DICKSON E., HAWKINS R.C., REYNOLDS R.
Strychnine poisoning: an uncommon cause of convulsions.
Aust. N. Z. J. Med, 1992, 22: 500-501
39. DITTRICH K., BAYER M.J., WÄNKE L.A.
A case of fatal strychnine poisoning.
J. Emerg. Med., 1984, 1: 327-330
40. DORVAULT F.L.M.
L'officine ou répertoire général de pharmacie pratique (pp 896-897)
1 vol., 1502 p., Asselin et Houzeau, Paris, 1898

41. DREISBACH R.H.
Abrégé de toxicologie clinique (pp 546-547)
1 vol., 683 p., Piccin Nuova Libreria, Padoue, 1987
42. DROST M.L.
Strychnine overdose in man.
Can. Soc. Forens. Sci. J., 1979, 12: 125-131
43. DUMONT D., PIVA C., MATHE D., GASTINNE H.
Intoxication aiguë par la strychnine (à propos de 60 cas) La strychnine ne tue pas que les taupes.
J. Méd Légale - Droit Méd, 1989, 32: 95-101
44. EDMUNDS M., SHEEHAN T.M.T, VAN'T HOFF W.
Strychnine poisoning clinical and toxicological observation on a non fatal case.
J. Toxicol. - Clin. Toxicol., 1986, 24: 245-255
Erratum.
J. Toxicol. - Clin. Toxicol., 1986, 24, 461
45. EDWARDS W.C., KERR L.A., WHALEY M.W.
Strychnine poisoning in dogs.
Vet. Med., 1981, 823-824
46. EGLOFF T., NIEDERWIESERA., PFISTER K., OTTEN A.,
STEINMANN B., STEINER W., GITZELMANN R.
A new high performance liquid chromatography (HPLC) method for the
quantitation of strychnine in urine and tissue extracts.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 1982, 20: 203-206
47. ELETUFE E.
Intoxication aiguë à la strychnine.
Amiens, Thèse de doctorat en médecine, 1977
48. ELSAYED A.H., AGARWAL S.P.
Spectrophotometric determination of atropine, pilocarpine and
strychnine with chloranilic acid.
Talanta, 1982, 29: 535-537

49. ESKES D., BROWN J.-K.
Mélange héroïne-caféine-strychnine : où et pourquoi ?
Bull. Stupéfiants, 1975, 27: 73-75
50. FERRAND E.
Premiers secours aux empoisonnés, aux noyés, aux asphyxiés, aux blessés en cas d'accident et aux malades en cas d'indisposition subite (pp 122-123)
1 vol., 288 p., J.B.Baillière et fils, Paris, 1878
51. FRANZ D.N.
Central nervous system stimulants.
Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (pp 582-588)
1 vol., 1839 p., McMillan Publishing Co., Inc, New York, 1985
52. FREED W.J.
Prevention of strychnine-induced seizures and death by the N-methylated glycine derivatives betaine, dimethylglycine and sarcosine.
Pharmacol. Biochem. Behav., 1985, 22: 641-643
53. GASTON M.
Intoxication par la strychnine et par les sels de baryum solubles.
Amiens, Thèse de doctorat en médecine, 1984
54. GAUDY D.
Contribution à l'optimisation des préparations galéniques à base de noix vomique. Mise au point technologiques et analytiques.
Montpellier, Thèse de doctorat es sciences pharmaceutiques, 1984
55. GERMAIN J.-L., LEVACHER S., KAROUBI P., CASTERAN R., BOURDIAU S.
Prise en charge d'un patient intoxiqué par la strychnine.
Urgences, 1989, 8: 118-122

56. GITZELMANN R., STEINMANN B., CUENOD M.
Nonketonic hyperglycinemia treated with strychnine, a glycine receptor antagonist.
N. Engl. J. Med., 1978, 298: 1424
57. GODFRAIN J.C., BURGAT-SACAZE V., PUYT J.D., BOULET M.
Du traitement de l'intoxication par la strychnine chez le chien.
Revue Méd. Vét., 1979, 130: 185-194
58. GOLDSTEIN M.R.
Recovery from severe metabolic acidosis.
JAMA, 1975, 234: 1119
59. GONZALEZ L.P.
Sensitivity to strychnine seizures is unaltered during ethanol withdrawal.
Alcohol Clin. Exp. Res., 1993, 17: 1029-1034
60. GONZALEZ M., GUILLAUME J.E., LALOUX P., MAHIEU P.,
INSTALLE E.
Strychnine poisoning, hypoxic damage, severe acidosis: a case report.
Acta Clin. Belg., 1990, 13 (suppl.): 94-95
61. GORDON A.M., RICHARDS D.W.
Strychnine intoxication.
J. Am. Coll. Emerg. Phys., 1979, 8: 520-522
62. GRIFFON H., LE BRETON R.
Recherche sur la toxicologie de la strychnine.
Ann. Med. Lég., 1959, 39: 396-403
63. HARDIN J.A., GRIGGS R.C.
Diazepam treatment in a case of strychnine poisoning.
Lancet, 1971, 2: 372-373
64. HATCH R.C.
A response to "Effects of glycine and other inhibitory amino acid neurotransmitters on strychnine convulsive threshold in mice" (letter).
Vet. Hum. Toxicol., 1985, 27: 208-209

65. HAYES W.J., LAWS E.R.
Handbook of pesticide toxicology, vol 2, Classes of pesticides (pp 615-619)
Academic Press, San Diego, 1991
66. HEISER J.M., DAYA M.R., MAGNUSSEN A.R., NORTON R.L., SPYKER D.A., ALLEN D.W., KRASSELT W.
Massive strychnine intoxication, serial blood levels in a fatal case.
J. Toxicol. - Clin. Toxicol., 1992, 30: 269-283
67. HERISHANU Y., LANDAU H.
Diazepam in the treatment of strychnine poisoning
Br. J. Anaesth., 1972, 44: 747-748
68. HOLLANDS C.
Strychnine poisoning (letter)
Vet. Rec., 1989, 124: 473
69. JACKSON G., NG S.H., DIGGLE G.E., BOURKE I.G.
Strychnine poisoning treated successfully with diazepam.
Br. Med. J., 1971, 3: 519-520
70. KNOCHEL J.P., DOTIN L.N. HAMBURGER R.J.
Heat stress: exercise and muscle injury effect on urate metabolism and renal function.
Ann. Intern. Med., 1974, 81: 321-328
71. KOFFLER A., FRIEDLER R.M., MASSRY S.G.
Acute renal failure due to non traumatic rhabdomyolysis.
Ann. Intern. Med., 1976, 85: 23-28
72. KRUPP M.A., CHATTON M.J.
Pathologie médicale, diagnostic et traitement.
1 vol., 1265 p., Piccin Nuova Libreria, Padoue, 1988
73. KULKARNI M.L., HOLLA K.R.
Strychnine poisoning due to therapeutic medicine (letter).
Indian Pediatr., 1989, 26: 963-964

74. LAMBERT J.R., BYRICK R.J., HAMMEKE M.D.
Management of acute strychnine poisoning.
Can. Med. Assoc. J., 1981, 124: 1268-1270
75. LARSON A.A., BEITZ A.J.
Glycine potentiates strychnine-induced convulsions: role of NMDA receptors.
J. Neurosci., 1988, 8: 3822-3826
76. LLOYD J.T., PEDLEY E.
Acute strychnine poisoning after a massive dose.
Br. Med. J., Aug 1953, 429-430
77. LOUGHHEAD M., BRAITHWAITE J., DENTON M
Life at pH 6.6.
Lancet, 1978, 2: 952
78. MACDERMOT K.D., NELSON W., REICHERT C.M., SCHULMAN J.D.
Attempt at use of strychnosulfate in the treatment of nonketotic hyperglycinemia.
Pediatrics, 1980, 65: 61-64
79. MACK R. B.
St Ronald's ballet strychnine poisoning.
N. C. Med. J., 1984, 45: 554-555
80. MACKERER C. R., KOCHMAN R.L., SHEN T.F., HERSHENSON F.M.
The binding of strychnine and strychnine analogs to synaptic membranes of rat brainstem and spinal cord.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1977, 201: 326-331
81. MARON B.J., KRUPP J.R., TUNE B.
Strychnine poisoning successfully treated with diazepam.
J. Pediatr., 1971, 78: 697-699

82. MARTENS P.R., VANDEVELDE K.
A near lethal case of combined strychnine and aconitine poisoning
J. Toxicol. - Clin. Toxicol., 1993, 31: 133-138
83. MATHE D., GOBEAUX R.F., PARINI M., GAY R.
Les intoxications en zone rurale.
Actualités pharmaceutiques, 1984, 216: 47-49
84. MATTERN P.
La strychnine: son historique. A propos de quelques cas d'actualité.
Bordeaux, Thèse de doctorat en pharmacie, 1984
85. MELLERIO F., LEVY-ALCOVER M.A.
Myoclonies d'origine toxique.
Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin., 1982, 12: 210-218
86. MONTIS (de) G., BEAUMONT K., JAVOY-AGID F.,
CONSTANDINIDIS J., LOWENTHAL A., LLOYD K.G.
Glycine receptors in the human substantia nigra as defined by
(³H)strychnine binding.
J. Neurochem., 1982, 38: 718-724
87. MORTON D.B.
Strychnine poisoning (letter).
Vet. Rec., 1989, 124: 409
88. NICOLAS F., BARON D., DIXNEUF B., VISET J., DUBIGEON P.
Les nécroses musculaires au cours des intoxications aiguës.
Presse Med., 1970, 78: 751-752
89. NORRIS J.C.
Corn whiskey and strychnine poisoning.
Am. J. Clin. Pathol., 1937, 7: 531-535
90. O'CALLAGHAN W.G., JOYCE N., COUNIHAN H.E., WARD M.,
LAVELLE P., O'BRIEN E.
Unusual strychnine poisoning and its treatment: report of eight cases.
Br. Med. J., 1982, 285: 478

91. OLKKOLA K.T.
Does ethanol modify antidotal efficacy of oral activated charcoal studies in vitro and in experimental animals.
Clin. Toxicol., 1984, 22: 425-432
92. OLIVER J.S., SMITH H., WATSON A.A.
Poisoning by strychnine
Med. Sci. Law, 1979, 19: 134-137
93. OLSEN R.W.
GABA-benzodiazépine-barbiturate receptors interactions.
J. Neurochem., 1981, 37: 1-13
94. ORFILA M.
Secours à donner aux personnes empoisonnées ou asphyxiées (pp 93-97)
1 vol., 238 p., Crouchard, Paris, 1818
95. ORFILA M.
Leçons de médecine légale (pp 254-269)
1 vol., 503 p., Béchet jeune, Paris, 1821
96. ORRINGER C.E., EUSTACE J.C., WUNSCH C.D., GARDNER L.B.
Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures.
N. Engl. J. Med., 1977, 297: 796-799
97. OSSART M.
Intoxication aiguë par la strychnine. A propos d'une observation.
J. Eur. Toxicol., 1972, 5: 371-376
98. PARC A.M.
Intoxication à la strychnine à propos de quatre observations.
Brest, Thèse de doctorat en médecine, 1992
99. PARIS R.R., MOYSE H.
Pharmacognosie spéciale. Dicotylédones. Précis de matière médicale.
Tome 3 (pp 109-116)
1 vol., 509 p., Masson, Paris, 1971

100. PELLETIER P.J., CAVENTOU J.B.
Mémoire sur un nouvel alcali végétal (la strychnine) trouvé dans la fève de Saint-Ignace, la noix vomique, etc.
J. Pharm. (Paris), 1819, 5: 145-174
101. PERPER J.A.
Fatal strychnine poisoning; A case report and review of the literature.
J. Forensic Sci., 1985, 30: 1248-1255
102. PERROT D., MOTIN J.
Rhabdomyolyses traumatiques et non traumatiques.
Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Anesthésie-réanimation, 36918 A10, 6-1985, 1-10
103. PLANQUES J., BRUSTIER V., BOURBON P., BROUSSY G.
Contribution à l'étude de la répartition de la strychnine dans les organes humains après un empoisonnement par la taupicine.
Ann. Méd. Lég., 1960, 40: 516-518
104. PLATONOW N.
Determination of strychnine in biological materials by gas chromatography.
J. Forensic Sci., 1970, 15: 443-446
105. POSNER J.B., PLUM F.
Spinal-fluid pH and neurologic symptoms in systemic acidosis.
N. Engl. J. Med., 1967, 277: 605-613
106. POTIN M., PERRET C.
Acidose lactique et hyperlactatémie.
Rev. Prat. (Paris), 1990, 40: 2042-2046
107. PROCTOR N.H., HUGHES J.P., FISCHMAN M.L.
Chemical hazards of the workplace (pp 446-448)
1 vol, J.B. Lippincott compagny, Philadelphia, 1988

108. RACLE J.-P., CHAVAGNAC B., BRENEZ M., GANTHERET O., RAPHANEL B., POY J.Y., BENKHADRA A.
Intoxication aiguë à la strychnine.
Cah. Anesthésiol., 1987, 35: 413-414
109. RAMANIRAKA A. et FULLANA J.-F.
Intoxication aiguë volontaire par une dose massive de strychnine.
Conv. Méd., 1988, 7: 21-22
110. REARDON M., DUANE A., COTTER P.
Attempted homicide in hospital.
Ir. J. Med. Sci., 1993, 162: 315-317
111. REMMERS J.E., ANCH A.M., DEGROOT W.J., BAKER J.P. Jr, SAUERLAND E.K.
Oropharyngeal muscle tone in obstructive sleep apnea before and after strychnine.
Sleep 1980, 3: 447-453
112. RICHTER J.J.
Current theories about the mechanisms of benzodiazepines and neuroleptic drugs.
Anesthesiology, 1981, 54: 66-72
113. ROGROVE H.J., ALABATER S.
Lactic acidosis in seizures.
N. Engl. J. Med., 1977, 297: 1352
114. ROUDEL B.
Intoxication aiguë par la strychnine.
Clermont-Ferrand, Thèse de doctorat en médecine, 1992
115. SACLEY M.
Intoxications par les taupicides: mise au point à l'occasion du changement de législation relative à la vente de ces produits.
Toulouse, Thèse de doctorat en médecine, 1985

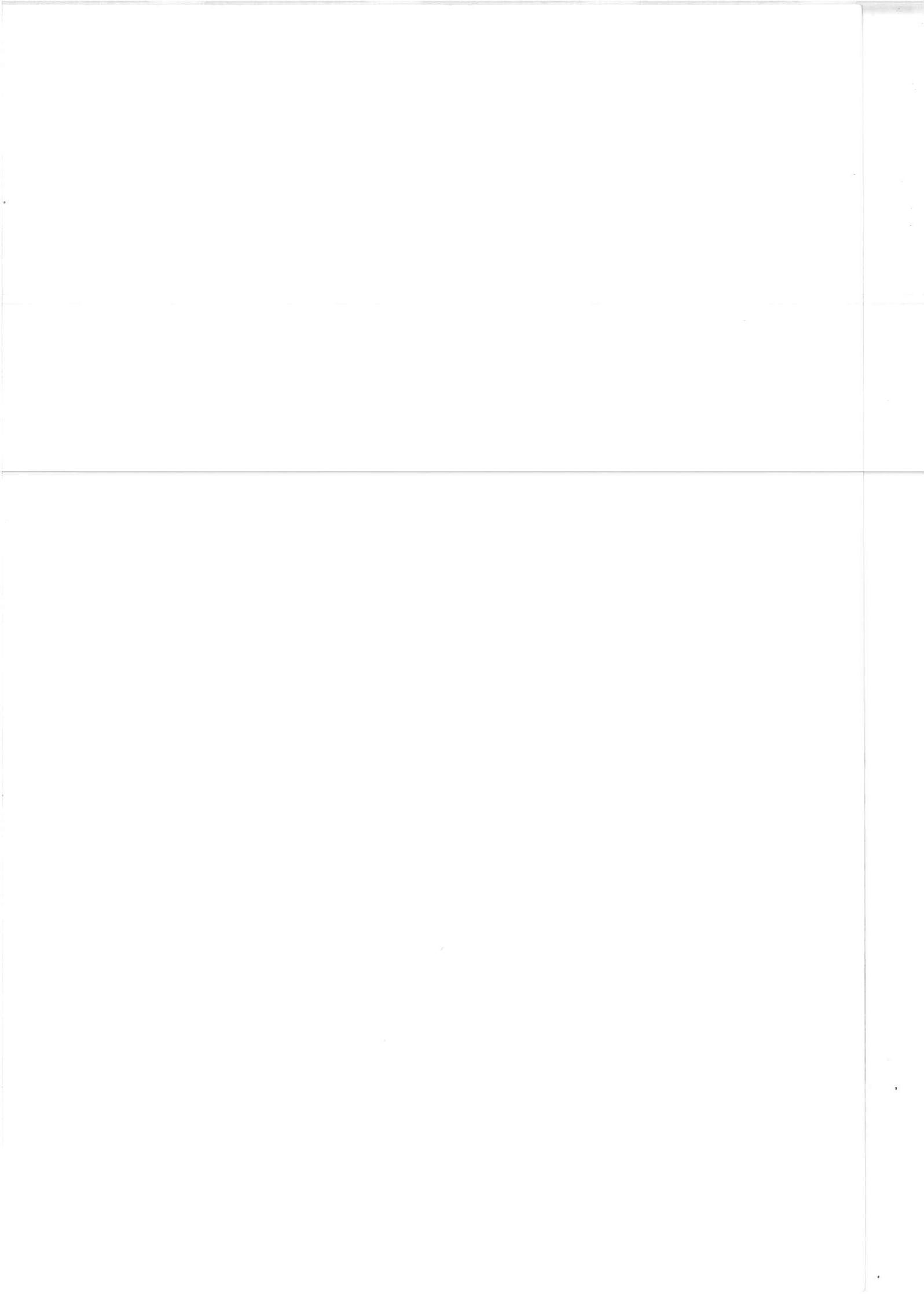
116. SALITURO F.G., TOMLINSON R.C., BARON B.M., PALFREYMAN M.G., MACDONALD I.A.
Enzyme-activated antagonists of the strychnine-insensitive glycine/NMDA receptor.
J. Med. Chem., 1994, 37: 334-336
117. SANGIAH S.
Effects of glycine and other inhibitory amino acid neurotransmitters on strychnine convulsive threshold in mice.
Vet. Hum. Toxicol., 1985, 27: 97-99
118. SARVESVARAN R.
Strychnine poisoning, a case of report.
Malaysian J. Pathol. ,1992, 14: 35-39
119. SAVION M., SEGENRIECH E., KAHAN E., SERVADIO C.
Pharmacologic, nonhormonal treatment of impotence: evaluation of associated factors.
Urology, 1987, 29: 510-512
120. SCHMITT J.
Crises nerveuses non épileptiques.
Encycl. Med. Chir. (Paris, France), Neurologie, 17045 A 60, 5-1979, 1-10
121. SCHWARZ B.E.
Ordeal by serpents, fire and strychnine. A study of some provocative psychosomatic phenomena.
Psychiatr. Q., 1960, 34: 405-429
122. SGARAGLI G.P., MANNAIONI P.F.
Pharmacokinetic observations on a case of massive strychnine poisoning.
Clin. Toxicol. 1973, 6: 533-540
123. SIKDAR K., GHOSH J.J.
Histological changes in structural constituents of spinal motoneurons after picrotoxin, strychnine and tetanus toxin administration.
J. Neurochem., 1964, 11: 554-559

124. SMITH B.A.
Strychnine poisoning.
J. Emerg. Med., 1990, 8: 321-325
125. SOFOLA O.A., ODUSOTE K.A.
Sympathetic cardiovascular effects of experimental strychnine poisoning
in dogs.
J. Pharmacol. Exp. Ther., 1976, 196: 29-34
126. SPAPEN H., REYNAERT H., DEBEUCKELAERE S., HUYGHENS L.
A case of concomitant ethanol and strychnine intoxication.
Acta Clin. Belg., 1990, 45: 343-346
127. STARK R., BASTIAN H.P.
Enuresis diurna et nocturna
Dtsch. Med. Wschr., 1976, 101: 1105-1107
128. SWISSMAN N., JACOBY J.
Strychnine poisoning and its treatment.
Clin. Pharmacol. Ther., 1964, 5: 136-140
129. TEBECIS A.K., DI MARIA A.
Strychnine-sensitive inhibition in the medullary reticular formation:
evidence for glycine as an inhibitory transmitter.
Brain Res., 1972, 40: 373-383
130. TEITELBAUM D.T., OTT J.E.
Acute strychnine poisoning.
Clin. Toxicol., 1970, 3: 267-273
131. TESTUD F.
Pathologie toxique en milieu de travail (pp 319-320)
1 vol., 373 p., Ed. Alexandre Lacassagne, Lyon, 1993
132. TOFFOL (de) B.
Crise convulsive.
Rev. Prat. (Paris), 1993, 43: 87-94

133. TUMERELLE E.
Les rhabdomyolyses, non traumatiques. Revue générale à propos d'observations.
Amiens, Thèse de doctorat en médecine, 1982
134. TULLER M.
Acute myoglobinuria with or without drug usage.
JAMA, 1971, 217: 1868
135. VAN HEERDEN P.V., EDIBAM C., AUGUSTSON B., THOMPSON W.R. POWER B.M.
Strychnine poisoning; alive and well in Australia!
Anaesth. Intens. Care, 1993, 21: 876-877
136. VOURC'H G.
Madame Bovary died of arsenic poisoning.
N. Engl. J. Med., 1985, 312: 446
137. VULPIAN A.
Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses (pp 423-600)
1 vol., 657 p., Doin, Paris, 1882
138. WATTEL F., CHOPIN C., DUROCHER A., BERZIN B.
Rhabdomyolyse au cours des intoxications aiguës
Nouv. Presse méd., 1978, 7: 2553-2560
139. WIJESKERA A.R.L, HENRY K.D., RANASINGHE P.
The detection and estimation of (a) arsenic in opium, and (b) strychnine in opium and heroin, as a means of identification of their respective sources.
Forensic Sci. Int., 1988, 36: 193-209
140. WILKINS D.B.
Strychnine poisoning (letter).
Vet. Rec., 1989, 124: 312-313

141. WILKINSON D.J.
Dr F.P. de Caux: the first user of curare for anesthesia in England.
Anesthesia, 1991, 46: 49-51
142. WINEK C.L., WAHBA W.W., ESPOSITO F.M., COLLOM W.D.
Fatal strychnine ingestion.
J. Anal. Toxicol., 1986, 10: 120-121
143. YAMARICK W., WALSON P., DI TRAGLIA J.
Strychnine poisoning in an adolescent.
J. Toxicol. - Clin. Toxicol., 1992, 30: 141-148
-
144. YOUNG A.B., ZUKIN S.R., SNYDER S.H.
Interactions of benzodiazepines with central nervous glycine receptors:
possible mechanism of action.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1974, 71: 2246-2250
145. ZORN M.
Atropine poisoning in Hawthorne's (The Scarlet Letter)
N. Engl. J. Med., 1984, 311: 1440





BON À IMPRIMER N° 7

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

BILLY (Valéry) - L'intoxication à la strychnine : à propos de 73 cas - 107 f. ;
ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1995).

RESUME :

L'intoxication à la strychnine, souvent volontaire dans un but suicidaire, n'est pas rare dans le Limousin.

Après un rappel historique, la toxicocinétique et toxicodynamie de la strychnine sont évoqués en situant son action inhibitrice au niveau des récepteurs glycosensibles postsynaptiques du neurone moteur. Puis sont exposés la clinique, le diagnostic et le traitement de cette intoxication.

Une série de 73 cas recueillis entre 1973 et 1994 au CHRU de Limoges est explorée ici. Les résultats obtenus montrent certains aspects pratiques du traitement, notamment du diazépam dans une intoxication qui peut être fatale en quelques dizaines de minutes.

Enfin, après un rappel de la législation actuelle sur l'emploi de la strychnine en agriculture, il convient de s'interroger sur la nécessité de conserver ce poison dans l'arsenal des rodenticides.

MOTS-CLES :

- Strychnine
 - Intoxication aiguë
 - Suicide
 - Diazépam
-

JURY :

Président : Monsieur le Professeur R. GAY
Juges : Monsieur le Professeur D. DUMONT
Monsieur le Professeur G. LACHATRE
Monsieur le Professeur G. OUTREQUIN
Membre invité : Monsieur le Docteur D. CAILLOCE
