



Dans ce newsletter :

- **Intoxication à la noix de muscade**
- **Intoxication iatrogène par toxine botulique**
- **Intoxication aux nitazènes**
- **Intoxication par les neurotoxiques organophosphorés**

Intoxication à la noix de muscade

Plusieurs cas d'intoxication à la noix de muscade ont récemment été admis dans les services d'urgence en France. La noix de muscade est le produit du muscadier, arbre tropical aromatique. Elle est utilisée comme épice grâce à sa saveur chaude et légèrement sucrée et est parfois utilisée à des fins créatives pour ses propriétés hallucinogènes. Des cas d'intoxication rares mais non exceptionnelles sont décrites par ingestion volontaire ou accidentelle. Les substances principales responsables de ces effets sont des dérivés de l'alkenylbenzène : la myristicine, l'élémicine, le safrole et leurs métabolites. Le tableau clinique est non spécifique, variable en lien avec les différentes substances actives. Il associe des effets amphetamine-like neurologiques, des signes cardiovasculaires avec une part de syndrome séotoninergique et des signes anticholinergiques. Les signes et symptômes apparaissent 2 à 8 h après l'ingestion et durent 24 à 48h. Ils sont d'ordre neurologique (hallucinations, anxiété, agitation, flou visuel), cardiovasculaire (tachycardie, hypertension, angor) et digestif (vomissements, diarrhée). Des effets atropiniques à type de mydriase, sécheresse des muqueuses, rétention aiguë d'urines peuvent également être présents. Des formes plus graves peuvent être observées à type de convulsions ou de coma. Les décès sont exceptionnels. Une co-intoxication doit alors être recherchée. Les effets hallucinogènes apparaissent pour des quantités ingérées supérieures à 10 g en poudre soit 1 cuillère à soupe (~7g). Elles sont constantes à partir de 30 g. Il n'y a pas de dose létale précisément décrite. Le traitement est adapté aux symptômes et associe constamment du repos, une décontamination digestive si adaptée et des anxiolytiques si besoin.

Pour en savoir plus : Bardèche-Trystram B, et al. Intoxication volontaire par consommation d'une poudre de noix de muscade, Toxicologie Analytique et Clinique 2024.

Intoxication iatrogène par toxine botulique

À la suite de l'injection frauduleuse à domicile de toxine botulique A dans le cadre d'interventions esthétiques effectuées par une personne non-médecin, plusieurs cas de botulisme

iatrogène ont été admis dans les services de réanimation en Ile-de-France au cours du mois de septembre 2024. La toxine botulique est synthétisée par un bacille anaérobie Gram positif, le Clostridium botulinum. C'est un puissant poison dont il existe 8 sérogroupes (A, B, C, 1 et C2, D, E, F et G). Il agit sur la jonction neuromusculaire en inhibant la libération d'acétylcholine. Responsable de botulisme par intoxications alimentaire, plaies souillées, ou forme infantile, parfois mortelles, cette toxine est utilisée à visée thérapeutique dans les troubles neuromusculaires et à des fins cosmétiques (toxine A principalement). Les effets adverses de l'injection de toxine botulique sont le plus souvent bénins et localisés aux zones d'injection. Elles comprennent des réactions au site d'injection non spécifique : érythème, tuméfaction. Il existe aussi des effets liés à la paralysie neuromusculaire : ptosis de paupière ou de lèvre, dysphonie avec voix rauque, dysphagie. Ces complications sont peu intenses, favorisées par un site d'injection inadéquat et disparaissent au bout de 1 à 4 semaines. De rares cas mimant un tableau de myasthénie à prédominance bulbaire ont été décrits, associant dyspnée haute par collapsus des voies aériennes supérieures, dysphonie, dysphagie ; paralysie diaphragmatique avec insuffisance respiratoire aiguë et paralysie des membres. Des formes graves nécessitant une intubation trachéale voir un arrêt cardiaque hypoxique ont été observés. Le tableau électrophysiologique peut mimer une pathologie de la jonction neuromusculaire. Une pathologie neuromusculaire sous-jacente à type de myasthénie auto-immune éventuellement décompensée doit systématiquement être recherchée. Le délai d'apparition des symptômes varie de 1 à 2 semaines. Leur durée est également variable et peut aller de quelques semaines à 2-3 mois, durée d'efficacité de la toxine. La déclaration d'injection peut parfois être cachée. Le mécanisme de cette atteinte étendue et sévère est mal compris. Il est suspecté une extension de la toxine par voie neuronale rétrograde voire hématogène. Le traitement des complications graves de l'injection de toxine botulique est similaire à celui du botulisme. Il associe prise en charge symptomatique adaptée à la gravité (surveillance en soins intensifs pour prévention d'inhalation, intubation trachéale et ventilation mécanique). Un traitement antidotique par anticorps équin anti-toxine botulique peut être administré. D'autant plus efficace qu'administré tôt, il permet de diminuer la progression de la maladie et la durée

des symptômes du botulisme. Des traitements augmentant la libération de l'acétylcholine peuvent être proposés (guanidine et 3,4-diaminopyridine) ; mais leur efficacité est discutée.

Pour en savoir plus : Punga AR, et al. Botulinum toxin injections associated with suspected myasthenia gravis: An underappreciated cause of MG-like clinical presentation. Clin Neurophysiol Pract 2020;5:46-49.

Intoxication aux nitazènes

La crise des décès aux opioïdes évolue depuis 25 ans aux Etats unis et a été responsable d'environ 120 000 décès en 2023. Différents produits ont concerné les 3 vagues de la crise (oxycodone, héroïne puis fentanyl), au gré des restrictions sanitaires et sources de production (laboratoires pharmaceutiques ou clandestins). Très récemment, de nouveau opioïdes synthétiques non dérivés du fentanyl, les nitazènes, plus simples à synthétiser mais plus toxiques sont apparus sur le marché des stupéfiants. Ils sont disponibles sur internet et ont récemment fait leur apparition en France avec un décès à Paris et 2 hospitalisations récentes documentées en réanimation. Les nitazènes représentent une nouvelle classe synthétique d'agoniste des récepteurs opioïdes μ partageant un noyau 2- benzylbenzimidazole. Différents nitazènes peuvent être produits par modification des radicaux du dit noyau. Leur première description date de 2019.

L'intoxication aux nitazènes est responsable d'un toxicodrome opioïde classique avec une triade associant coma calme, myosis serré en tête d'épingle, bradypnée avec rétention aiguë d'urines. Des cas mortels ont été décrits par insuffisance respiratoire aiguë. Il existe un effet dose avec une action variable selon le dérivé du nitazène. Il est estimé que certains dérivés ont une efficacité jusqu'à 1000 fois celle de la morphine. Le traitement de 1ère ligne est l'administration de naloxone. Il est parfois nécessaire de l'administrer de manière répétée et prolongée, témoignant d'une toxicité plus importante et prolongée. La dose médiane administrée dans une revue de cas aux urgences était de 4 mg (1 à 8 mg). On doit suspecter cette intoxication chez un patient présentant un toxicodrome opioïde, répondant à la naloxone mais sans opiacés ni opioïdes identifiés dans le screening classique. Les données de la littérature sur ces nouveaux opioïdes de synthèse sont en train de s'étoffer au gré des cas décrits et de nouvelles molécules identifiées.

Pour en savoir plus : De Vrieze LM, et al. In vitro structure-activity relationships and forensic case series of emerging 2-benzylbenzimidazole 'nitazene' opioids. Arch Toxicol 2024;98:2999-3018.

Intoxication par les neurotoxiques organophosphorés

Les neurotoxiques organophosphorés ont été produits pour servir d'arme chimique de guerre avant d'être utilisés comme pesticides. En raison d'une toxicité marquée et d'une létalité élevée, ils sont interdits dans un grand nombre de pays dont la France. Néanmoins, certains pays continuent de les utiliser en raison de leur faible coût. Malgré l'interdiction du dichlorvos depuis 2013 en France, 206 personnes y ont été exposées en 2018-2024, de manière accidentelle lors d'une utilisation à visée acaricide (SNIPER®, 75%) ou à visée suicidaire (10%). Plusieurs cas graves dont 3 fatals ont été admis dans les services de réanimation en Ile-de-France. Les organophosphorés peuvent être ingérés, inhalés ou absorbés par voie cutanée. Ils agissent dans la synapse du système nerveux central et périphérique en inhibant l'acétylcholinestérase. Les signes cliniques sont centraux et périphériques, atteignant le système autonome et la jonction neuromusculaire. Les signes centraux comprennent confusion, agitation et coma. L'atteinte du système nerveux autonome comporte des signes muscariniques (myosis, sialorrhée, bronchorrhée, bronchospasme, bradycardie, diarrhée, polyurie) et nicotiniques (sueurs, mydriase, tachycardie, hypertension). L'atteinte de la jonction neuromusculaire est responsable de fasciculations et de paralysie musculaire par tétanie. Ce sont des intoxications possiblement létales par insuffisance respiratoire aigüe liée à l'encombrement respiratoire, l'apnée centrale et l'atteinte musculaire respiratoire. La létalité peut atteindre 85%, notamment en cas d'exposition volontaire. Le principal diagnostic différentiel est l'intoxication aux pesticides à structure carbamate, de mécanisme d'action et de toxicité similaire. Ces intoxications doivent être prise en charge en réanimation. Le traitement associe mesures symptomatiques et antidotes. En cas d'exposition cutanée, une décontamination de la peau avec de l'eau savonneuse doit être réalisée. Trois antidotes doivent être discutés : atropine pour son activité anticholinergique (objectif thérapeutique : tarissement des sécrétions), pralidoxime, pour restaurer l'activité acétylcholinestérase et benzodiazépines pour la prévention ou le traitement des convulsions. Des seringues tri-compartimentées avec ces 3 antidotes (INEUROPE®) sont disponibles en contexte d'urgence.

Pour en savoir plus : Eddleston M, et al. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. Lancet 2008;371:597-607.

Pour toute informations complémentaires : Prof. Bruno Mégarbane bruno.megarbane@aphp.fr