

Muscade, *Myristica fragrans* Houtt. (*Myristicaceae*)

Nota. On exclut de la présente actualisation la question complexe de l'hépatocarcinogénicité, démontrée chez le Rat et la Souris, de certains des alcényl-benzènes présents dans l'huile essentielle de muscade [1] qui, pour certains, pourraient être un sujet de préoccupation en cas d'utilisation quotidienne au long cours de compléments alimentaires à base de muscade [2].

La **graine** réduite à l'amande du **muscadier** — la **noix muscade** — n'est absolument pas toxique dans les conditions habituelles de son utilisation en cuisine. Toutefois, cette épice appréciée peut être — le phénomène demeure marginal ^a — détournée de son usage et ingérée à des fins récréatives pour des effets psychotropes que certains qualifient d'hallucinogènes. Une consommation massive involontaire peut aussi entraîner des désagréments passagers.

On rappelle que la noix muscade, riche en **néolignanes** et **lignanes**, est surtout connue pour sa richesse en huile essentielle. Celle-ci renferme, à côté de plus de 80 % de composés terpéniques (carbures et alcools), des alcényl-benzènes : **myristicine** (= 5-allyl-1-méthoxy-2,3-méthylènedioxybenzène), **safrole**, **élémicine**, **eugénol**, méthyl-eugénol, **méthyl-isoéugénol** [3]. Il a été suggéré dans les années 1960 que les effets psychotropes de la muscade pourraient être liés aux dérivés de type myristicine : par transamination dans l'organisme, ils seraient transformés en dérivés de l'amphétamine (p. ex. la **MMDA** = 3-méthoxy-4,5-méthylènedioxyamphétamine). L'hypothèse n'a jamais été confirmée *in vivo*. Une activité **IMAO** a aussi été évoquée. Plus récemment, des éléments ont été apportés en faveur d'une inhibition, par certains néolignanes de la muscade, des enzymes dégradant les **endocannabinoïdes** telles que la FAAH [*fatty acid amide hydrolase*] responsable de l'hydrolyse de l'**anandamide**. Ceci expliquerait des effets cannabinoïdiques mis en évidence chez l'animal [4, 5 et réf. citées]. Les manifestations toxiques habituellement observées 2 à 8 heures après l'ingestion sont très proches du syndrome anticholinergique caractéristique de l'intoxication par les *Solanaceae* : rougeur de la face, sécheresse des muqueuses, tachycardie, agitation, confusion, léthargie, somnolence, anxiété, troubles visuels et gastro-intestinaux (vomissements). Les effets s'estompent généralement en 24 à 36 heures. Au cours d'une étude visant à évaluer la possibilité de détecter dans l'urine la prise addictive de muscade et de la différencier d'une consommation normale d'épices (muscade et autres), des

^a En 2020, certains **réseaux sociaux** ont vu fleurir des vidéos incitant leurs jeunes utilisateurs à relever un « défi muscade » ingérer une grande quantité de muscade en vue d'en ressentir les effets psychotropes... Cf. Atherton RR. The 'Nutmeg Challenge': a dangerous social media trend. Arch Dis Child. 2020, 3 juillet. archdischild-2020-319407. BMJ Journals.

volontaires en ont ingéré 1,5 g en poudre : ils n'ont présenté aucun symptôme. Au moins huit métabolites ont été détectés (GC-MS)^b et leurs concentrations, mesurées chez des sujets supposés abuser de l'épice, étaient de 0,5 à 14 fois plus élevées que chez les sujets témoins [6]. Les techniques couplées (LC-LIT-MS, LC-HRMS/MS) permettent d'identifier les métabolites de l'élémicine, du safrole et de la myristicine présents dans le sang et les urines [7].

Le seuil correspondant à l'apparition de symptômes n'est pas déterminé, mais beaucoup d'auteurs le situent à 5 g. Les intoxications marquées correspondent généralement à 20-30 g voire plus.

Selon des chercheurs chinois, une exposition prolongée (7 jours) de Souris à des doses (très) élevées de muscade (1 et 4 g/kg, *per os*) pourrait affecter la fonction hépatique [8,9].

Revue de la littérature

Une courte revue centrée sur la toxicité de la muscade a paru en 2009 (9 pages, 30 réf.) [10]. Par la suite, différents auteurs rapportant des cas ou des séries de cas ont procédé à une présentation plus ou moins détaillée de la muscade et de ses effets indésirables [11], ou se sont placés dans une perspective historique [12].

Principaux cas d'intoxication publiés depuis 2008

1. Données quantitatives

- En **France**, une revue rétrospective des cas enregistrés par le Centre antipoison de Marseille entre 2008 et 2018 a identifié 32 cas dont 22 suffisamment documentés pour être analysés. Quinze appels concernaient des ingestions à des fins récréatives, 17 à une utilisation culinaire. Seuls 4 cas correspondaient à la prise de plus de 20 g (12 à moins de 10 g). Dans six cas les troubles observés ont été jugés majeurs (dont 4 dans le groupe des ingestions volontaires) ; ces troubles étaient mineurs ou modérés chez 11 patients. On a observé des troubles gastro-intestinaux (9), neuropsychiatriques (hallucinations, troubles visuels, somnolence/agitation (9), tachycardie (7), etc. Le traitement a été symptomatique (hydratation, benzodiazépines) [13].
- En **Allemagne**, une analyse des données de trois Centres antipoison a montré qu'entre 2007 et 2013, la muscade représentait 10 % des 602 cas de prise de psychotropes naturels (champignons : 25 %, *Solanaceae* : 52 %). L'utilisation de muscade, en augmentation au cours de la période, a surtout concerné les écoliers [14].
- En **Autriche**, le Centre d'information sur les poisons de Vienne a reçu, en 16 ans, 105 demandes de renseignements consécutives à l'ingestion de muscade seule : 42 concernaient des enfants âgés de moins de 14 ans (4 ingestions étaient volontaires) et 63 des adultes. Chez ces derniers, 52 l'avaient ingérée seule, les autres dans un mélange. Dans 14 cas, les sujets recherchaient les effets hallucinogènes. D'autres avaient une intention suicidaire (8), recherchaient des effets thérapeutiques, avaient confondu la

^b La même méthode permet de doser, après extraction par SPE, la myristicine dans le sérum : Dawidowicz AL, Dybowski MP. Simple and rapid determination of myristicin in human serum. *Forensic Toxicol.* 2013;31(1):119-1

muscade avec une autre épice, ou avaient consommé des « *nerve-cookies* »^c. Vingt-et-un pour cent des enfants et 54 % des adultes ont présenté des symptômes. Ceux-ci étaient mineurs (25 cas) ou modérés (12 cas) : nausées, vomissements, agitation, somnolence, confusion, parfois vertiges, **xérostomie**, troubles visuels et, rarement, tachycardie ou légère hypertension [15].

- Sur l'ensemble des Centres antipoison des **États-Unis d'Amérique**, 1 962 expositions ont été enregistrées entre 2000 et 2017 (dont 794 chez des jeunes entre 13 et 19 ans et 227 chez de jeunes enfants (< 6 ans) et, sur cette période, l'augmentation de la fréquence d'exposition a été d'environ 64 % (alors que celle à d'autres psychoactifs naturels (champignons, kava, etc.) a diminué, à l'exception notable de la marijuana (+ 150 %) et du **kratom** (+ 4949 %) [16].

En **Californie**, l'analyse rétrospective des 119 expositions à la muscade enregistrées entre 1997 et 2008 a montré que le but de 72,3 % d'entre elles était la recherche des effets hallucinogènes. Cette ingestion délibérée était surtout le fait d'hommes (78 %), majoritairement jeunes (80 % de 13-20 ans). Si 4 patients ont utilisé la muscade par voie nasale, tous les autres l'ont ingérée. Quel qu'ait été le motif de la consommation, celle-ci a été sans effet (18 cas) ou a induit des effets mineurs (58 cas) ou modérés (26 cas). Aucun cas grave n'a été observé. Les symptômes les plus fréquents ont été une tachycardie (20 % des cas), des vomissements (18,5 %), de l'agitation (13,4 %), des hallucinations (12,6 %), des vertiges (10 %) [17].

L'analyse des 32 appels pour ingestion de muscade — 15 volontaires, 17 involontaires — recensés entre 2001 et 2011 par le Centre antipoison de l'**Illinois** fait ressortir une symptomatologie de même nature^d. Aucun des 23 patients dont le suivi est connu n'a présenté de symptômes graves, 4 ont eu des symptômes modérés ; les autres n'ont présenté aucun symptôme (5) ou uniquement des symptômes mineurs (14). L'état d'une patiente a nécessité une assistance respiratoire, mais celle-ci avait consommé un cocktail de médicaments, de muscade et de cannabinoïde synthétique [Ehrenpreis *et al.*, 2011].

2. Principaux cas publiés

Plusieurs cas sans conséquence marquée ont été publiés : aux **Pays-Bas** en 2010 (gastralgie, vertiges, légère tachycardie après ingestion de 10 g) [18], aux **États-Unis d'Amérique** en 2011 (tachycardie, bouche sèche) [19], ou encore en **Italie** en 2019 (douleurs abdominales, céphalée et vomissements persistants après ingestion de 7 g) [20].

D'autres cas, plus marqués, ont fait l'objet d'un rapport détaillé.

- En 2013, au **Canada**, c'est un homme de 50 ans qui a été admis en psychiatrie pour la troisième fois en deux ans dans un état de dysphorie sévère avec délire de persécution, sentiment de malheur imminent et idées suicidaires. Il a reconnu abuser de longue date de la muscade pour ses effets euphorisants et « renforçateurs de ses perceptions sensorielles ». Les symptômes, liés à la prise d'une forte quantité, ont régressé en 72

^c Selon les auteurs, cookies à forte teneur en muscade vendus dans les boutiques « bio » ([recette](#) traditionnelle selon Hildegarde de Bingen).

^d Les fréquences, non indiquées ici, sont différentes, ce qui peut être dû au très faible nombre de cas analysables ; par ailleurs, un tiers des sujets ayant ingéré volontairement de la muscade avaient aussi pris d'autres substances (cannabis, BZD, amphétamines, sirop antitussif, etc.). Le motif de l'ingestion n'est pas toujours clair.

heures, sans traitement spécifique [21]. La même année, un cas a été publié en **Pologne** (détails non vus) [22].

- En 2014, en **Espagne**, un homme de 38 ans qui avait ingéré une cinquantaine de grammes de muscade a été admis aux urgences de Saragosse pour hallucinations, sentiment de mort imminente, palpitations et sensation d'oppression thoracique ; il présentait une mydriase, de la sécheresse des muqueuses et des perturbations de l'ÉCG (enzymologie normale) ^e. Une benzodiazépine a été prescrite et la rémission des symptômes est intervenue en 24 heures [23].
- En 2017, le cas d'un étudiant de 22 ans admis aux urgences 8 heures après avoir bu une suspension de 6 noix écrasées dans du jus de fruits a été décrit en **Turquie** : nausées, xérostomie, mydriase et altération de l'état de conscience ont été constatées. Calmé (**midazolam** IV), il a retrouvé un état normal en une douzaine d'heures [24].
- En 2019, un cas d'inhalation de poudre de muscade par un adolescent a été rapporté aux **États-Unis d'Amérique**. Incapable de répondre aux questions, les pupilles dilatées et la démarche ataxique, le sujet est devenu léthargique et a récupéré en 24 heures (fluides, oxygène) [Beckerman et Persaud, 2019].
- En 2021, au **Portugal**, un homme de 29 ans a été hospitalisé après avoir ingéré à son petit-déjeuner 3 ou 4 noix soit 18 à 28 g, plus que ce qu'il consommait habituellement. Il a développé un syndrome psychotique sévère : rires sans motif, discours désorganisé et pensées délirantes, agitation psychomotrice ; **olanzapine** et **lorazépam** ont été prescrits pour induire une sédation [25].

Les tentatives de suicide par ingestion de muscade semblent particulièrement rares. Trois cas ont été publiés au cours de la période :

- le premier en 2015 en **Suède** avec 39 g de muscade (et 750 mL de vodka et de la bière...) qui s'est traduit, entre autres, par des convulsions [26] ;
- le deuxième en 2016 aux **Pays-Bas**, marqué par de l'agitation, des troubles cognitifs, une arythmie sinusale et des difficultés respiratoires [27] ;
- le troisième en 2017 en **Espagne** : la victime avait ingéré 32 g de muscade en poudre et 15 comprimés de diazépam (5 mg), ce qui a déclenché un syndrome anticholinergique (mydriase, sécheresse des muqueuses, rougeur du visage, tachycardie, anxiété majeure), [28].

Il est exceptionnel que l'utilisation à des fins culinaires donne lieu à une symptomatologie marquée. Le cas publié aux **Pays-Bas** en 2015 n'est guère représentatif de l'utilisation habituelle de cette épice : la victime avait saupoudré ses asperges de deux cuillerées (!) de muscade ^f. L'état

^e Un cas pratiquement identique (même quantité ingérée, mêmes symptômes, perturbations électrocardiographiques voisines sans anomalies enzymologiques (et éléments de discussion très proches) avait été publié à Pampelune en 2008 : Pastrana Delgado J, Beunza Nuin JJ, Ramirez Medina S, Orduna Martínez J. Intoxicación por nuez moscada. **Med Clin (Barc)**. 2008;131(16):639.

^f Selon ses dires « *which was more than she intended* ». Pourquoi les a-t-elle mangées quand même ? Et ce alors même que « *she had heard previously about a case of nutmeg intoxication* » ? Pour ces auteurs deux *teaspoons* représentent 5 g de poudre. Pour Reynoard *et al.* une seule *teaspoon* équivaut à 5 g... Pour mémoire une cuillère à café = 5 mL, une cuillère à soupe = 15 mL.

de confusion mentale qui en a résulté a duré une dizaine d'heures, la sécheresse buccale et la rétention urinaire ont persisté 36 heures [29].

En **Inde**, un nourrisson de 3 mois présenté des convulsions suite à l'administration, par sa mère, de muscade pour ses vertus prétendument carminatives. Par la suite, un surdosage en **phénytoïne** a entraîné troubles visuels et convulsions réfractaires [30].

Références

- ¹ Martins C, Rueff J, Rodrigues AS. Genotoxic alkenylbenzene flavourings, a contribution to risk assessment. *Food Chem Toxicol.* 2018;118:861-879. [PubMed](#).
- ² Al-Malahmeh AJ, Alajlouni AM, Ning J, Wesseling S, Vervoort J, Rietjens IMCM. Determination and risk assessment of naturally occurring genotoxic and carcinogenic alkenylbenzenes in nutmeg-based plant food supplements. *J Appl Toxicol.* 2017;37(10):1254-1264. [PubMed](#).
- ³ Abourashed EA, El-Alfy AT. Chemical diversity and pharmacological significance of the secondary metabolites of nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt.). *Phytochem Rev.* 2016;15(6):1035-1056.
- ⁴ El-Alfy AT, Joseph S, Brahmabhatt A, Akati S, Abourashed EA. Indirect modulation of the endocannabinoid system by specific fractions of nutmeg total extract. *Pharm Biol.* 2016;54(12):2933-2938. [PubMed](#).
- ⁵ El-Alfy AT, Abourashed EA, Patel C, Mazhari N, An H, Jeon A. Phenolic compounds from nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt.) inhibit the endocannabinoid-modulating enzyme fatty acid amide hydrolase. *J Pharm Pharmacol.* 2019;71(12):1879-1889. [PubMed](#).
- ⁶ Neukamm MA, Schwelm HM, Vieser S, Schiesel N, Auwärter V. Detection of nutmeg abuse by gas chromatography-mass spectrometric screening of urine. *J Anal Toxicol.* 2020;44(1):103-108. [PubMed](#).
- ⁷ Manier SK, Wagmann L, Weber AA, Meyer MR. Abuse of nutmeg seeds: Detectable by means of liquid chromatography-mass spectrometry techniques ? *Drug Test Anal.* 2021;13(7):1440-1444. Manuscrit accepté [en ligne](#).
- ⁸ Cao Z, Xia W, Zhang X, Yuan H, Guan D, Gao L. Hepatotoxicity of nutmeg: A pilot study based on metabolomics. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110780 (en ligne 10 pages).
- ⁹ Xia W, Cao Z, Zhang X, Gao L. A Proteomics study on the mechanism of nutmeg-Induced hepatotoxicity. *Molecules.* 2021;26(6):1748 (en ligne, 13 pages).
- ¹⁰ Barceloux DG. Nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt.). *Dis Mon.* 2009;55(6):373-379. [PubMed](#).
- ¹¹ Beckerman B, Persaud H. Nutmeg overdose : spice not so nice. *Complement Ther Med.* 2019;46:44-46. [ScienceDirect](#).
- ¹² Ehrenpreis JE, DesLauriers C, Lank P, Armstrong PK, Leikin JB. Nutmeg poisonings: a retrospective review of 10 years experience from the Illinois Poison Center, 2001-2011. *J Med Toxicol.* 2014;10(2):148-151.
- ¹³ Reynoard J, Torrents R, Domange B, Glaizal M, de Haro L, Simon N. Nutmeg poisoning: Ten years (2008-2018) of experience from the Marseille Poison Control Center. *Presse Med.* 2019;48(9):994-996. [PubMed](#).
- ¹⁴ Pietsch J, Scheffel K, Acquarone D, Koch I, Deters M, Hermanns-Clausen M. Entwicklung des Missbrauchs psychotroper Pflanzen und Pilze in Deutschland – Interpretation der Zahlen aus 3 Giftinformations-zentren für die Jahre 2007-2013. *Gesundheitswesen.* 2018;80(6):532-539. [PubMed](#).
- ¹⁵ Bartecka-Mino K, Genser D, Arif T. A 16-year review of enquiries regarding *Myristica fragrans* ingestion to the Austrian poisons information centre (PIC). *Clin Toxicol (Phila).* 2019;57(6):524. ([EAPCCT Abstracts](#), n° 219).
- ¹⁶ O'Neill-Dee C, Spiller HA, Casavant MJ, Kistamgari S, Chounthirath T, Smith GA. Natural psychoactive substance-related exposures reported to United States poison control centers, 2000-2017. *Clin Toxicol (Phila).* 2020;58(8):813-820. [PubMed](#).
- ¹⁷ Carstairs SD, Cantrell FL. The spice of life: an analysis of nutmeg exposures in California. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49(3):177-180. [PubMed](#).
- ¹⁸ Krol CG, Janssen MJ. Een ongebruikelijke toepassing van nootmuskaat. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;154:A2214.
- ¹⁹ Shah AM, Calello DP, Quintero-Solivan J, Osterhoudt KC. The not-so-nice spice: a teenage girl with palpitations and dry mouth. *Pediatr Emerg Care.* 2011;27(12):1205-1207. [Wolters Kluwer](#).
- ²⁰ Sabatini D, Boldrini P, Mazzucco V, Grassi MG. Recreational food : if legal highas are in the kitchen. *Clin Toxicol (Phila).* 2019;57(6):433 ([EAPCCT Abstracts](#), n° 21).
- ²¹ Parthasarathi U, Hategan A, Bourgeois JA. Out of the cupboard and into the clinic: nutmeg-induced mood disorder. *Curr Psychiatr.* 2013;12(12):e1-e2. [MDedge Medscape](#)
- ²² Sein Anand J, Barwina M, Waldman W. [Acute intoxication with nutmeg used as a recreational purpose - A case report]. *Przeegl Lek.* 2013;70(8):693-694 (en polonais, original non vu – [PubMed](#)).

- ²³ Ostabal Artigas MI. Intoxicación grave por nuez moscada en polvo. [Med Intensiva](#). 2014;33(8):527-528.
- ²⁴ Günaydin M, Tatli Ö, Altuntas G, Uslu F, Özsahin F, Besiloglu N. Nutmeg intoxication associated with consumption as a stupefacient. [J Emerg Med Case Rep](#). 2017;8:64-65.
- ²⁵ Duarte D, Mendonça M, Ramos L. O poder psicoativo dos alimentos: análise de um caso de intoxicacao com noz-moscada. [Acta Med Port](#). 2021;34(4):298-300.
- ²⁶ Flam B, Bendz E, Jonsson Fagerlund M, Höjer J. Seizures associated with intentional severe nutmeg intoxication. [Clin Toxicol \(Phila\)](#). 2015;53(9):917. [PubMed](#).
- ²⁷ Petrykiv S, de Jonge L, Michielsen P, Arts M. Case report of autointoxication with nutmeg committed by a suicide attempter. [Eur Psychiatry](#). 2016;33S:S444-S445. (24th European congress of psychiatry, EV629). [ScienceDirect](#).
- ²⁸ Serrano Benavente RA, Ruiz AP. Intoxicación por nuez moscada. [Revista Electrónica de Portales Medicos.com](#). 2017, 4 avril, [en ligne](#).
- ²⁹ Roeters van Lennep JE, Schuit SC, van Bruchem-Visser RL, Özcan B. Unintentional nutmeg autointoxication. [Neth J Med](#). 2015;73(1):46-48.
- ³⁰ Sivathanu S, Sampath S, David HS, Rajavelu KK. Myristicin and phenytoin toxicity in an infant. [BMJ Case Rep](#). 2014; bcr2013203000 (en ligne, 3 pages).