

Strasbourg, le 7 janvier 2016

Réf. : 15A1149

M. Wissam El Yamni

## RAPPORT D'ANALYSE

Je soussigné, Pascal KINTZ, Docteur en Pharmacie, Docteur en Toxicologie, certifié par Eurotox, Past-Président de l'Association Internationale des Toxicologues Judiciaires, et ayant une compétence en toxicologie médico-judiciaire reconnue par la SFTA

A la demande de Monsieur Farid El Yamni en date du 7 décembre 2015

*Effectuer une relecture des rapports d'expertises médico-judiciaires (toxicologie) en regard des connaissances scientifiques publiées dans la littérature médicale sur l'imputabilité de la cocaïne dans la survenue du décès*

Présente ci-dessous les résultats de mes investigations.

### **Éléments du dossier**

Les rapports d'expertise toxicologique des Drs Yvan Gaillard (La Voulte) et Jean-Michel Gaulier (Limoges) m'ont été transmis par voie électronique par Maître Jean-Louis Borie.

X-Pertise Consulting - SAS au capital de 20 000 euros - SIRET : 529 624 18100010

84, route de Saverne - 67205 Oberhausbergen - France  
Téléphone : +33 3 88 26 64 31 - Fax : +33 3 88 27 24 03 - E-mail : [info@x-pertise.com](mailto:info@x-pertise.com) - Web : [www.x-pertise.com](http://www.x-pertise.com)

### Rapport d'analyses toxicologiques du Dr Yvan Gaillard (23 février 2012)

Sous la référence interne LAT/12/01/19/182, l'expert présente ses résultats d'analyse toxicologique pratiqué sur le scellé n° 1, PV n° 2012/01J03 du 11 janvier 2012, contenant des prélèvements biologiques (sang périphérique, bile, humeur vitrée et contenu gastrique) appartenant à Wissam El Yamni et recueilli lors de l'autopsie médico-légale de l'intéressé. Ces analyses ont été pratiquées alors que la victime séjournait depuis 9 jours dans le service de réanimation du CHU de Clermond-Ferrand et ont mis en évidence dans le sang périphérique plusieurs agents thérapeutiques (paracétamol, dompéridone, midazolam, trimébutine, oméprazole, uradipil) compatibles avec une prise en charge médicale. L'alcoolémie était nulle et des traces de THC-COOH, métabolite du THC, agent psychoactif du cannabis, ont été identifiées.

### Rapport d'analyses toxicologiques du Dr Yvan Gaillard (27 février 2012)

Sous la référence interne LAT/12/02/01/1, l'expert rappelle qu'il a retrouvé dans le sang de Wissam El Yamni, prélevé le 1<sup>er</sup> janvier 2012 à 3 H 40, une alcoolémie à 1,58 g/l et une exposition à la cocaïne, avec les concentrations sanguines suivantes :

- cocaïne : 4 ng/ml
- benzoylecgonine : 483 ng/ml
- ecgonine méthylester : 98 ng/ml
- cocaéthylène : 3 ng/ml

L'expert a conclu que les concentrations seraient homogènes avec la prise intranasale de l'ordre de 80 à 100 mg de cocaïne base (équivalente à 150 à 300 mg de cocaïne de rue) environ 4 à 6 heures avant le prélèvement. L'expert a retenu que la victime était sans ambiguïté sous l'influence de la cocaïne au moment du prélèvement. Enfin, l'expert a indiqué que l'usage de cocaïne a été retenu comme agent principal ou facteur associé dans 20 à 37 % des causes de décès par hypertension, pathologie coronarienne ou défaillance cardiaque chez l'adulte de moins de 40 ans.

## Rapport d'analyses toxicologiques du Dr Jean-Michel Gaulier (8 août 2012)

Sous la référence interne 157/12, l'expert indique avoir reçu du Dr Yvan Gaillard des échantillons sanguins réalisés le 1<sup>er</sup> janvier 2012 et un kit d'autopsie (scellé n° 2).

Les analyses ont porté essentiellement sur les prélèvements sanguins du 1<sup>er</sup> janvier 2012, l'expert ayant considéré que l'analyse des échantillons d'autopsie était peu pertinente (cette analyse a retrouvé de la dompéridone, du midazolam et son métabolite, de l'amiodarone et du paracétamol).

L'expert a mis en évidence une alcoolémie à 1,55 g/l, la présence de THC-COOH à une concentration inférieure à 1 ng/ml, de la phénacétine (< 50 ng/ml), du lévamisole (traces), de la lidocaïne (traces), de la caféine (1,88 mg/l), du paracétamol (0,25 mg/l), de la pseudo-éphédrine (297 ng/ml) et de son métabolite, du tramadol (< 20 ng/ml), de l'hydroxyzine (< 20 ng/ml) et de son métabolite et de l'amiodarone (0,71 mg/l) et de son métabolite. Une exposition à la cocaïne a également été caractérisée, avec les concentrations sanguines suivantes :

- benzoylecgonine : 270 ng/ml
- ecgonine méthylester : 160 ng/ml

L'expert a conclu que la concentration de THC-COOH pouvait témoigner d'une consommation de cannabis vraisemblablement plus de 6 à 12 heures avant le prélèvement sanguin, que l'alcoolémie doit être considérée comme une concentration élevée, compatible avec l'existence d'un état d'ivresse, que la pseudo-éphédrine et l'amiodarone (dont l'origine n'est pas connue) sont à des concentrations thérapeutiques et que la phénacétine, le lévamisole, le paracétamol, la lidocaïne et la caféine pourraient être des produits de coupe de la cocaïne. Pour la cocaïne, l'expert a conclu que l'intéressé avait consommé ce stupéfiant vraisemblablement moins de 24 heures avant le prélèvement et qu'il avait pu présenter des troubles du comportement et de l'état de conscience, sans qu'il soit possible d'en préciser la nature exacte et l'intensité. Enfin, l'expert a rappelé que l'association cocaïne + éthanol majorait le risque de survenue d'effets toxiques cardio-vasculaires.

*Il nous a été précisé que l'interpellation de Wissam El Yamni avait eu lieu le 1<sup>er</sup> janvier 2012 à 3 H 15.*

## Présentation de la cocaïne

La cocaïne est un alcaloïde extrait à partir des feuilles de 4 variétés d'*Erythroxylum* qui poussent naturellement entre 500 et 1200 mètres sur les pentes chaudes et humides du relief andin. La variété *E.novogranatense var. truxillense Plowman* est la plus répandue, ses feuilles renferment de 1 à 3% d'alcaloïdes dont environ 50% de cocaïne. En fonction des zones de culture, l'arbuste peut être exploitable pendant 15 ans et permettre jusqu'à 4 récoltes annuelles. Les rendements d'extraction sont très modestes, ainsi 390 kg des feuilles les plus riches en alcaloïdes sont nécessaires pour obtenir 1 kg de cocaïne base.

Sur le lieu de production, les feuilles fraîchement cueillies sont mélangées à une base forte (chaux). Après plusieurs jours de macération, les alcaloïdes sont extraits du mélange par addition d'un solvant organique (gasoil, kérosène ou acétone). Après élimination des feuilles, l'addition d'acide sulfurique à la phase organique permet l'extraction des alcaloïdes les plus alcalins qui, précipités par l'ammoniaque conduisent à la "pasta". La pasta, ou "bazooka" est un mélange d'alcaloïdes, de cires végétales et d'acide benzoïque. Elle est fumée par les paysans des régions de production. Le traitement de la pasta, en milieu sulfurique, oxyde certaines des impuretés (cinnamoylcocaïnes) qui sont éliminées par raffinage à l'éther ou l'acétone, conduisant au "*free basing*" [*méthylbenzoylecgonine*]: cocaïne base et sulfates de cocaïne. Le "*free basing*" renfermant de nombreux résidus de solvants organiques est très inflammable et donc très difficilement consommable, une étape de purification supplémentaire est donc nécessaire. Après dissolution dans l'acétone et addition d'acide chlorhydrique puis d'alcool absolu, la cocaïne base est précipitée sous forme de fins cristaux blancs : le *chlorhydrate de cocaïne* ou "*neige*" qui représente la forme de consommation la plus courante (orale, mais surtout sniffée, très peu injectée). L'apparition de chlorhydrates moins raffinés et vraisemblablement le souhait d'élargir le marché vers des consommateurs habituels de cannabis, ont conduit vers les années 80 à la commercialisation du "*crack*". Le *crack* est le produit de la précipitation à chaud du chlorhydrate de cocaïne par une base. L'utilisation de bicarbonate de sodium, (plus rarement de carbonate,) est une caractéristique du crack produit aux Antilles. Aux Etats-Unis, cette précipitation est obtenue par l'ammoniaque.

Le crack se présente sous l'aspect d'une "galette" solide qui est ensuite débitée en morceaux durs et blanchâtres de 50 à 100 mg. Ces "rochers" ou "cailloux" représentent la forme retrouvée à la vente. La cocaïne base, qui entre pour environ 80 % dans la composition du crack, est absorbée par inhalation, surtout à partir de pipes à eau après vaporisation autour de 90°C.

Malgré un métabolisme indépendant de la voie d'administration, la pharmacocinétique de la cocaïne dépend de son mode de consommation. De plus, chez les toxicomanes chroniques, les doses quotidiennes couramment consommées, de l'ordre du gramme, entraînent une fixation tissulaire qui induit des modifications de pharmacocinétique [1].

La cocaïne est rapidement métabolisée dans l'organisme avec une  $\frac{1}{2}$  vie très variable d'un individu à un autre, généralement comprise entre 0.5 et 1.5 heure, mais pouvant atteindre 4 heures chez le consommateur chronique. Son volume de distribution ( $V_d$ ) à l'équilibre (1 à 3 L/kg) est important dans tous les tissus de l'organisme, y compris le placenta et le cerveau. La clairance moyenne plasmatique est de l'ordre de 10 à 32 ml/mn/kg [2].

La cocaïne (COC), ester méthylique de la benzoylecgonine, possède deux fonctions esters facilement hydrolysables. La fonction méthylester est spontanément hydrolysée *in vivo* au pH physiologique par voie enzymatique par des estérases non spécifiques présentes dans le plasma ou dans différents organes et particulièrement le foie [3]. Ces voies métaboliques transforment environ 30 à 50 % de la dose de cocaïne en benzoylecgonine (BZE). Quelle que soit la voie d'administration, la BZE de  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination d'environ 4 et 7 heures, est le métabolite majeur mais inactif de la cocaïne. Présent dans la plupart des matrices biologiques, il constitue un marqueur majeur de la consommation de cocaïne. Au plan quantitatif, le second métabolite est l'ecgonine méthylester (EME) qui provient de l'hydrolyse de la seconde fonction ester. La proportion d'EME (20 à 40% de la dose de cocaïne) en fait un métabolite majeur. La  $\frac{1}{2}$  vie plasmatique de l'EME (3 à 5,5 heures) est intermédiaire entre celles de la cocaïne et de la BZE. La BZE et l'EME vont à leur tour être métabolisées en ecgonine (ECG), d'apparition plus tardive mais qui peut

être détectée dans les urines jusqu'à 98 heures après la prise quelle qu'en soit la voie d'administration [4]. La BZE et l'EME sont réputés sans action pharmacologique. Cependant des études *in vitro* montrent que la BZE serait cytotoxique et peut-être responsable de vaso-spasmes coronariens ou cérébraux [5].

Une voie métabolique hépatique accessoire conduit par déméthylation, à la norcoïcaine (nCOC). Ce métabolite actif, qui ne représente que 5 à 6% de la dose de cocaïne, serait impliqué dans l'apparition de fibroses cardiaque et hépatique chez les consommateurs chroniques de cocaïne. Sa  $\frac{1}{2}$  vie plasmatique se situe entre 1 à 2 heures [6].

L'ingestion d'alcool associée à la consommation de cocaïne se traduit par une augmentation de la  $\frac{1}{2}$  vie de cette dernière par inhibition de l'activité des carboxylestérases hépatiques de type 1 et 2 [7], la clairance de la cocaïne est alors diminuée d'environ 20%. Par trans-estérification de la cocaïne au niveau hépatique par le biais de carboxylestérases, 5 à 20 % de la dose administrée sont transformés en cocaéthylène (CE) [8]. Ce métabolite, non polaire traverse aisément la barrière hémato-encéphalique et participe non seulement à l'effet psychologique mais contribue aussi à la toxicité de la combinaison cocaïne-alcool [9]. Celle-ci peut être directement impliquée dans la cardio-toxicité de la cocaïne [10]. Le CE a une  $\frac{1}{2}$  vie plasmatique supérieure à celle de la cocaïne, 2,5 à 6 heures et un Vd proche de celui de la cocaïne.

La cocaïne peut également être directement oxydée par les microsomes hépatiques pour former deux isomères de l'hydroxycocaïne : la *m*-hydroxycocaïne (*m*-OH-COC) de 3 à 4 heures de  $\frac{1}{2}$  vie plasmatique et la *p*-hydroxycocaïne (*p*-OH-COC) de  $\frac{1}{2}$  vie plasmatique plus courte : 1 à 2 heures [11]. Ces deux métabolites qui pourraient avoir une activité centrale, ne se retrouvent pas chez tous les consommateurs et leurs concentrations sanguines et urinaires sont toujours très faibles.

Enfin, il existe d'autres métabolites très mineurs.

La pyrolyse de la cocaïne base (crack) conduit par débenzoylation à la formation d'anhydroecgonine méthylester (AEME). Cette molécule, retrouvée dans les liquides biologiques, est considérée comme un marqueur de la consommation de cocaïne sous forme fumée [12]. Sa  $\frac{1}{2}$  vie plasmatique est de l'ordre de 1 à 2 heures. Ce produit de pyrolyse est rarement retrouvé au niveau des échantillons sanguins en

raison de sa courte  $\frac{1}{2}$  vie ainsi que d'une hydrolyse *in vitro* mais est, par contre, présent au niveau des autres matrices biologiques (urines, bile, cheveux).

Le métabolisme de la COC est dose dépendant jusqu'à un certain seuil situé autour de 1000 ng/ml de COC plasmatique et Barnett et al [13] ont suggéré que le métabolisme de COC pourrait être saturable ou sujet à inhibition par un métabolite.

Lors d'administrations répétées par voie orale [14], simulant les pratiques de consommation ou « binge » des toxicomanes, il a été mis en évidence pour une prise de 175 mg répétée 5 fois à une heure d'intervalle (875 mg/j) un pic sérique moyen ( $C_{max}$ , n=9) à 4,5 heures pour la COC, 5,2 heures pour l'EME et 6,0 heures pour la BZE. Les concentrations plasmatiques correspondants sont en moyenne de 680 ng/ml (COC), 2700 ng/ml (BZE) et de 1500 ng/ml (EME). La molécule mère et ses métabolites sont détectés dans les échantillons plasmatiques pendant 19 heures (COC) et 24 heures (BZE et EME).

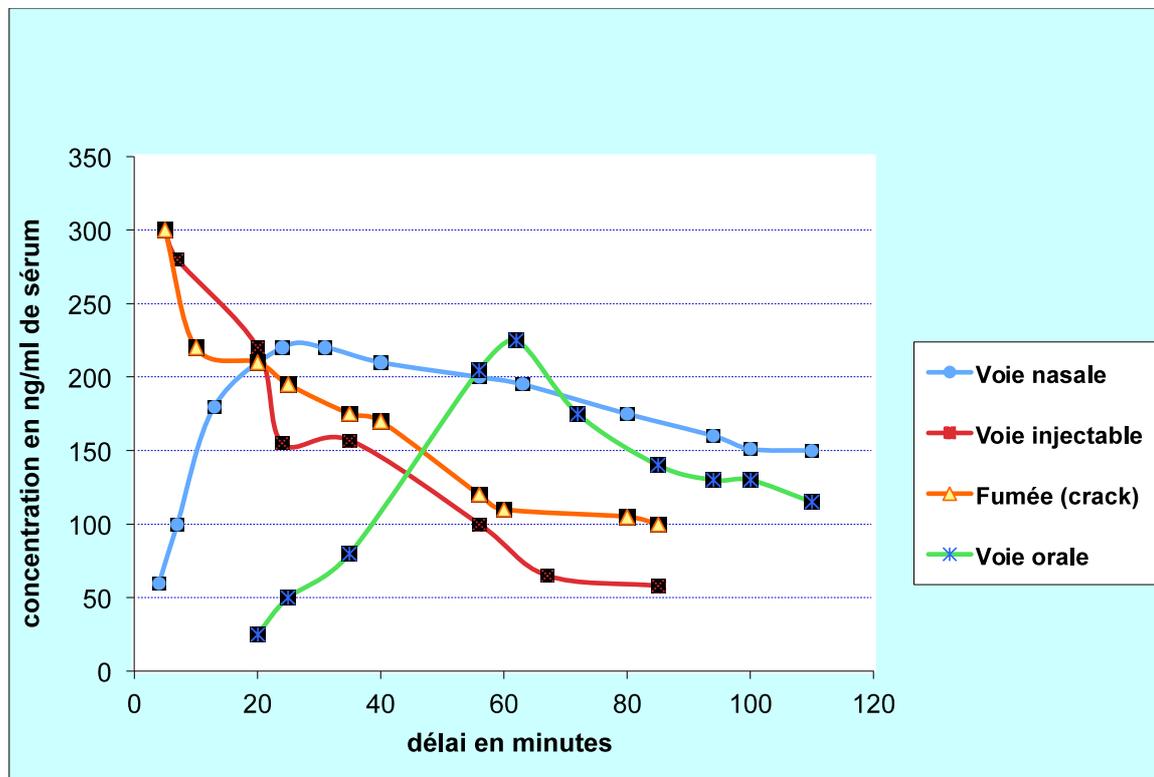
La consommation du chlorhydrate de cocaïne sous forme sniffée (récréatif) est en constante augmentation. Cette consommation est souvent ponctuelle, destinée à stimuler les fonctions intellectuelles et la créativité, à favoriser les relations interpersonnelles. Les doses totales consommées peuvent varier de 50 mg à 1 gramme par prise. L'absorption par la muqueuse nasale est régulée par les propriétés vasoconstrictrices de la COC, aussi la biodisponibilité du produit (de l'ordre de 85%), le délai entre le  $C_{max}$  et l'administration varient-ils proportionnellement à la dose, et en fonction de la durée de l'addiction [15]. La cocaïne apparaît rapidement dans le sang, la concentration plasmatique augmente ensuite pour atteindre en moyenne un  $C_{max}$  en 45 minutes environ, reste pratiquement constant pendant 30 minutes puis ne décroît que très lentement. La BZE, métabolite principal, est retrouvée dans le sang environ 30 minutes après la prise, sa concentration augmente lentement pendant 2 à 3 heures jusqu'au  $C_{max}$  qui se situe entre 3 et 4 heures. La concentration en EME reste basse jusqu'à 12 heures après la prise. Selon Isenschmid [16], une prise de 2 à 3 "lignes", soit 100 à 255 mg, conduit à un  $C_{max}$  se situant entre 131 ng/ml et 1010 ng/ml (moyenne à 370 ng

/ml), suffisant pour induire une modification du rythme cardiaque et de la tension. La concentration moyenne de COC est encore de 295 ng/ml 60 minutes après la prise, et de 223 ng /ml après 90 min.

La consommation par voie intraveineuse semble réservée aux poly-toxicomanes consommateurs d'héroïne et de cocaïne. Pour obtenir l'effet stupéfiant recherché, les injections doivent être fréquemment répétées, ce qui induit un risque très important d'infection HIV ou de toute autre complication infectieuse. Les effets pharmacologiques observés, proportionnels à la dose, débutent 2 à 5 minutes après l'injection et présentent un maximum en 10 minutes environ. Le Cmax est proportionnel à la dose et plus élevé qu'après consommation par voie orale ou insufflation d'une dose équivalente. Après administration répétée à 10 sujets de deux doses IV de 16 mg séparées par 14 minutes, on observe des Cmax moyennes en COC de l'ordre de 230 ng/mL (130 à 340 ng/mL) avec un Tmax égal à 4 minutes après la seconde prise, alors que deux doses répétées de 32 mg ont montré des Cmax moyennes de l'ordre de 470 ng/mL (290 à 740 ng/mL) et un Tmax identique. La  $\frac{1}{2}$  vie plasmatique moyenne de la cocaïne dans cette étude est de 0,65 heure (0,43-1,5 heure) [17].

La consommation de crack, de plus en plus fréquente depuis une dizaine d'années, correspond le plus souvent à un usage toxicomane. Les effets pharmacologiques, proportionnels à la dose, débutent très rapidement après la prise et sont à leur maximum en 5 à 10 minutes. A doses équivalentes, ces effets sont en général supérieurs à ceux d'une administration intraveineuse. La biodisponibilité de la drogue par la voie respiratoire de l'ordre de 60 % (33-77%), indépendante de la dose [18], conduit les fumeurs de crack à la consommation de doses plus fortes que celle consommées par injection. La quantité de COC réellement absorbée est fonction du type de pipe à crack utilisée et de l'expérience du sujet. Ainsi pour une même dose fumée, le taux sérique peut varier de 1 à 6 selon les sujets [15]. Une  $\frac{1}{2}$  vie d'absorption de 1.1 min permet d'assimiler l'inhalation à une injection en bolus. La BZE apparaît dans le plasma 15 à 30 min après l'administration avec un Tmax entre 1,3 et 3 heures. C'est lors de ce type d'usage qu'on détecte l'anhydroecgonine méthylester (AEME), produit de la pyrolyse de la cocaïne.

Il apparaît donc clairement que les concentrations sanguines sont très influencées par le mode de consommation :



L'interprétation d'une concentration sanguine doit tenir compte de plusieurs critères. Le premier critère tient au processus de dégradation métabolique de la cocaïne dans l'organisme très influencé par la voie d'administration, le second est inhérent à son devenir *in vitro*, sachant par ailleurs que la COC peut se transformer en BZE et /ou EME dans le sang [19]. Certains auteurs proposent des corrections de résultats prenant en compte les concentrations relatives de cocaïne et d'EME, le délai avant analyse et les conditions de conservation [20]. Enfin, la signification d'une teneur en cocaïne ou en l'un de ses métabolites, est grandement sous tendue par le caractère chronique ou occasionnel de son usage. La cocaïne se stocke dans les tissus riches en lipides d'où elle s'élimine progressivement perturbant, lors d'une nouvelle prise la toxicocinétique, dont l'interprétation devient alors délicate.

Les effets toxiques de la cocaïne sont sensibles entre 250 et 500 ng/ml. Les concentrations létales rapportées sont très variables, généralement supérieures à 1000

ng/ml. La mortalité due à la cocaïne n'est pas fréquente et la qualité de la cocaïne influe sur l'importance du risque. Ragoucy-Sengler [21] rapporte que les concentrations moyennes post mortem retrouvées chez des fumeurs de crack ou de free base sont très inférieures à celles décrites pour des décès de consommateurs de chlorhydrate de cocaïne (teneur moyenne 300 ng/ml versus 3500 ng/ml).

Supérieur à 1, le rapport COC/BZE indique le caractère très récent de la prise de cocaïne. Il peut être considéré que si la concentration de cocaïne n'est pas détectable alors que la concentration en BZE est significative, la prise est antérieure d'au moins 8 heures et si la BZE est encore détectable 24 heures plus tard, la prise était vraisemblablement importante. De nombreux auteurs, à l'instar de Jones [19], considèrent que seule la concentration en cocaïne dans le sang permet de corrélérer une consommation à des effets pharmacologiques. Toutefois, au niveau des seuils de détection l'interprétation est délicate en particulier si l'on ne peut exclure l'usage chronique. Les avis des toxicologues sont partagés quand il s'agit de corrélérer les teneurs à l'importance des signes de toxicité. Pour Cone [22], quelle que soit la voie d'administration, certains signes évoluent linéairement avec la teneur : diamètre de la pupille, débit cardiaque, pression systolique et diastolique. D'autres auteurs dénie un quelconque lien entre survenue d'effets cardiovasculaires et teneur en cocaïne du sang [23, 24].

L'effet de la cocaïne résulte d'un mécanisme compétitif au niveau des sites de transport actifs transmembranaires de la dopamine [25] se traduisant par une accumulation du neuromédiateur et une hyper-activation du système de récompense de la région cortico-méso limbique. La stimulation continue qui en résulte est responsable du « flash » : une sensation de plaisir qui se manifeste par une euphorie, une empathie, une hyper-vigilance, une sensation de facilité d'idéation accompagnée d'agitation, d'excitation intense (effets subjectifs) et d'une augmentation de l'activité motrice. La perturbation de l'effet de « feed back » conduit à une déplétion en dopamine, c'est le « clash » ou « descente » ; à ce stade existent des risques de convulsions tonico-cloniques. La succession de l'activation puis du sevrage du système cortico-limbique encouragent l'usage de la cocaïne : c'est la « dépendance ». Lorsque les prises sont fréquemment répétées surviennent des

idées délirantes (persécution, illusions sensorielles, amnésie) et une intense agitation pouvant être accompagnée de comportements violents. La consommation d'alcool associée à la prise de cocaïne entraîne la synthèse de cocaéthylène dont la vitesse de production dépend de la voie d'administration (voie orale > voie intraveineuse > inhalation) [26]. Le cocaéthylène possède des propriétés pharmacologiques similaires à celles de la cocaïne mais il est plus toxique. Les analyses *in vitro* montrent en effet, qu'il bloque plus fortement les canaux sodiques que la même dose de cocaïne en l'absence d'alcool et diminue la réponse des myofilaments aux stimulations calciques. *In vivo* ces effets physiologiques se traduisent par des troubles de la conduction et des effets inotropes négatifs supérieurs à ceux observés avec la cocaïne [27]. Le cocaéthylène exerce aussi un effet toxique sur la paroi vasculaire et contribue aussi à la toxicité neurologique de la cocaïne [28]. Les effets subjectifs sont également accrus ce qui explique l'engouement des toxicomanes pour cette association.

La cocaïne est responsable d'une toxicité de la sphère ORL. Cette toxicité est directement liée au mode de consommation de la drogue : perforation de la cloison nasale consécutive aux insufflations répétées, inflammation ou nécrose du pharynx et des sinus lors de la consommation de crack, gingivite après application de la COC sur les gencives, altération de l'olfaction. De rares cas de complications oculaires (défaut de vision des couleurs, dégénérescence maculo-pupillaire) liées à la consommation intra-nasale chronique de cocaïne ont été décrits de même que la formation d'encéphalocèle intra-nasale.

L'inhalation ou l'insufflation de la cocaïne est responsable d'une pathologie pulmonaire variée : une irritation pulmonaire se traduisant par la toux, l'exacerbation de l'asthme, la dyspnée aiguë, la détérioration des fonctions pulmonaires, des douleurs thoraciques, des pneumonies d'inhalation, L'administration intraveineuse ou la consommation de cocaïne sous forme fumée provoquent des perturbations hémodynamiques avec pour conséquence possible un œdème et/ou une hémorragie pulmonaire. La consommation de crack provoque des barotraumatismes : pneumothorax, pneumomédiastin, pneumopéricarde. Fumée, injectée ou insufflée, la cocaïne peut induire un effet toxique sur le muscle

squelettique, se traduisant par des douleurs musculaires, des sensations de fourmillement ou de faiblesse musculaire.

L'usage de la cocaïne a été reconnu comme cause principale ou facteur associé dans 20 à 37% des décès par hypertension, pathologie coronarienne ou défaillance cardiaque chez l'adulte de moins de 40 ans dans une série de Miami en Floride. Le mécanisme de la cardio-toxicité de la cocaïne est plurifactoriel : effet direct et effet, sans relation avec la dose consommée, de l'exposition répétée d'un excès de catécholamines, induisant une cardiomyopathie chronique [29, 30]. Les conséquences vasculaires sont généralement atypiques : lésions athéromateuses, thromboses, vaso-spasmes, hypertension mais parfois plus caractéristiques comme une hyperplasie de l'intima pouvant affecter tous les vaisseaux et se traduire par une rupture ou une perforation vasculaire [31, 32]. Troubles de la conduction, arythmies voire arrêt cardiaque, hypertrophie ventriculaire, lésions valvulaires, risque accru d'infarctus sont les principaux signes cardiaques [33-35].

Les manifestations neurotoxiques de la cocaïne sont la cause la plus courante des prises en charge médicale des toxicomanes. 70% toxicomanes chroniques présentent des symptômes de psychose paranoïaque, généralement de courte durée et liée à des modifications de l'activité dopaminergique et du métabolisme cérébral. La stimulation du système sérotoninergique provoque des convulsions, de survenue aléatoire car non liées à la dose ni au nombre des prises. Ces convulsions sont à l'origine d'arythmies et de décès par arrêt cardiaque [36]. Un syndrome hyperthermique malin, proche de celui des neuroleptiques, peut également entraîner brutalement le décès.

L'effet catécholaminergique et l'action directe de la cocaïne ou de ses métabolites, sur les vaisseaux, entraînent des perturbations de la perfusion cérébrale, vasospasmes, embolies, thromboses plusieurs semaines après la dernière prise. Cette hypo-perfusion induit un risque accru d'infarctus cérébral. L'hypertension, la rupture de malformations vasculaires préexistantes, provoquent des hémorragies cérébrales ou subarachnoïdiennes [37]. L'hyperthermie est à l'origine d'altérations de la barrière hémato-encéphalique et la toxicité cellulaire peut se traduire par des altérations morphologiques du cerveau. Des manifestations neurologiques moins graves sont également décrites, il s'agit de mouvements anormaux, chorée,

akathisie, tremblements de type Parkinsonniens constituant ce qui a été nommé le « crack dancing ».

## Références

1	Karch S.B. Cocaine. In Karch SB, ed. The pathology of drug abuse. 2 nd edition Boca Raton, CRC Press INC ; 1996. P 1-175
2	Jaltow PL Yale J. Cocaine: analysis, pharmacokinetics and metabolic disposition. Bio and Med 1987, 61 : 105-13
3	Brzezinski MR, Abraham TL, Stone CL, Dean RA, Bosron WF Purification and characterization of a human liver cocaine carboxylesterase that catalyzes the production of benzoylecgonine and the formation of cocaethylene from alcohol and cocaine. Biochem Pharmacol 1994 ; 48 : 1747- 55
4	Klette KL, Poch GK, Czarny R. Simultaneous GC-MS analysis of meta- and para- hydroxybenzoylecgonine and norbenzoylecgonine : a secondary method to corroborate cocaine ingestion using nonhydrolytic metabolites. J Anal Toxicol 2000 ; 24 : 482-8
5	Lin Y, Leskawa K, Cytotoxicity of the cocaine metabolite benzoylecgonine. Brain Res 1994 ; 643 : 108-14
6	Kloss M, Rosen G, Rauckman E. Cocaine mediated hepatotoxicity: a critical review. Biochem Pharmacol 1984 ; 33 : 169-73
7	Roberts SM, Harbison RD, James RC. Inhibition by ethanol of the metabolism of cocaine to benzoylecgonine and ecgonine methyl ester in mouse and human liver. Drug Metab Dispos 1993 ; 2 : 537-41
8	Dean R, Harper N, Dumauual N. Effects of ethanol on cocaine metabolism: formation of cocaethylene and norcocaethylene. Tox Appl. Pharm 1992 ; 117 : 1-8
9	Foltin R, Fischman M. Ethanol and cocaine interactions in humans : cardiovascular consequences. Pharmacol Biochem Behavior 1989 ; 31 (4) : 877-83
10	Parker RB, Laizure SC. The effect of ethanol on oral cocaine pharmacokinetics reveals an unrecognized class of ethanol-mediated drug interactions. Metab Dispos 2010 ; 38 (2) : 317-22
11	Lowry WT, Lomonte JN, Hatchett D, Gariott J.C. Identification of two novel cocaine metabolites in bile by gas chromatography/mass spectrometry in a

X-Pertise Consulting - SAS au capital de 20 000 euros - SIRET : 529 624 18100010

	case of acute intravenous cocaine over dose. J Anal Toxicol 1979 ; 3:91-95
12	Kintz P, Ragoucy-Sengler C, Cirimele V, Mangin P. Evidence of crack use by anhydroecgonine methyl-ester identification. Human and Experimental Toxicology 1997 ; 16 :123-27
13	Barnett G., Hawks R., Resnick R. Cocaine pharmacokinetics in humans. JEthnopharmacol 1988 ; 3 : 353-66
14	Walsh SL, Stoops WW, Moody DE, Lin S, Bigelow G E. Repeated dosing with oral cocaine in humans: assessment of direct effects, withdrawal and pharmacokinetics. Exp Clin Psychopharmacol 2009 ; 17 (4) : 205-16
15	Isenschmid D, Fischman M W, Foltin R W. Concentration of cocaine metabolites in plasma of humans following intravenous administration and smoking of cocaine. J Anal Toxicol 1992 ; 16 : 311-314
16	Cone EJ, Tsadik A, Oyler J, Darwin WD. Cocaine metabolism and urinary excretion after different routes of administration. Ther Drug Monit 1998 ; 20 : 556-60
17	Ambre JJ, Connely T J, Tsuen-lh Ruo. A kinetic model of benzoylecgonine disposition after cocaine administration in humans. J Anal Toxicol 1991; 15 : 16-19
18	Javaid JI, Musa M, Fischman M, Schuster CR, Davis JM. Kinetics of cocaine in humans after intravenous and intranasal administration. Biopharm Drug Dispos. 1983 ; 4 (1) : 9-18
19	Jones AW, Holmgren A, Kugelberg FC. Concentrations of cocaine and its major metabolite benzoylecgonine in blood samples from apprehended drivers in Sweden. Forensic Science International 2008 ; 177 : 133-9
20	Isenschmid DS, Levine BS, Caplan YH. The role of ecgonine methyl ester in the interpretation of cocaine concentration in postmortem blood. J Anal Toxicol 1992 ; 16 : 319-24
21	Ragoucy Senger C. Cocaïne. In Toxicologie et pharmacologie médico-légales. Kintz P., ed. Elsevier Option Bio. Paris 1998: 431-463
22	Cone EJ, Sampson-Cone AH, Darwin WD, Huestis MA, Oyler JM. Urine Testing for Cocaine Abuse : Metabolic and Excretion Patterns following Different routes of administration. J Anal Toxicol 2003 ; 27 (7) : 386-401
23	Kumor K, Scherer M, Thompson L, cone E, Mahaffey J, Jaffe JH. Lack of cardiovascular tolerance during intravenous cocaine infusion in human volunteers. Life Science 1988 ; 42 (21) : 2063-71
24	Ambre JJ, Connelly TJ, Ruo TL. A kinetic model of benzoylecgonine

	disposition after cocaine administration in humans. J Anal Toxicol 1991; 15: 17-20
25	Beuming T, Kniazeff J, Bergmann ML, Shi L, Gracia L, Raniszewska K, Newman MH et al. The binding sites for cocaine and dopamine in the dopamine transporter overlap. Nat Neurosci, 2008 ; 11 (7) : 780–9
26	Herbst ED, Harris DS, Everhart ET, Mendelson J, Jacob P, Jones RT. Cocaethylene formation following ethanol and cocaine administration by different routes. Am J Forensic Med Pathol 2011 Mar ; 32 (1) :71-7
27	Qui Z, Morgan J. Differential effects of cocaine and cocaethylene on intracellular Ca <sup>2+</sup> and myocardial contraction in cardiac myocytes. Br J Pharmacol 1993 ; 109 : 293-8
28	Harris DS, Everhart ES, Mendelson J, Jones RT. The pharmacology of cocaethylene in humans following cocaine and ethanol administration. Drug Alcohol Depend 2003 ; 72 (2) : 169- 82
29	Lange RA, Hillis D. Cardiovascular complications of cocaine use. N Engl Med 2001 ; 345 (5) :351-8
30	Mittlemann MA, Mintzer D, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Muller JE. Triggering of myocardial infarction by cocaine. Circulation 1999 ; 99 : 2737-41
31	Karch S., Billigan M. Myocardial bands contraction revisited. Hum Pathol 1986, 17 : 9-13
32	Schwartz BG, Rezkalla S, Kloner RA. Cardiovascular effects of cocaine. Circulation 2010 ; 122 (24) : 2558-69
33	Maraj S, Figueredo VM, Lynn Morris D. Cocaine and the heart. Clin Cardiol. 2010 ; 33 (5) : 264-9
34	Chakko S, Sepulveda S, Kessler K, Sotomayor MC, Mass DC, Prineas RJ. Myerburg RJ. Frequency and type of electrocardiographic abnormalities in cocaine abusers (electrocardiogram in cocaine abuse). Am J Cardiol 1994, 74 : 710-3
35	Robert MD, Derlet W. Emergency department presentation of cocaine intoxication. Annals of emergency med 1989 ; 18 (2) : 182-6
36	Barrós-Loscertales A, Garavan H, Bustamante JC, Ventura-Campos N, Llopis JJ, Belloch V, Parcet MA, Avila C. Reduced striatal volume in cocaine-dependent patients. Neuroimage. 2011 ; 56 (3) :1021-6
37	Kibayaski K. Matri A., Hirsch C. Cocaine induced intracerebral hemorrhage: analysis of predisposing factors and mechanisms causing hemorrhagic strokes. Hum Pathol 1995 ; 26 (6) : 559-63

X-Pertise Consulting - SAS au capital de 20 000 euros - SIRET : 529 624 18100010

## Discussion en regard des résultats de Monsieur Wissam El Yamni

Il a retrouvé dans le sang de Wissam El Yamni, prélevé le 1<sup>er</sup> janvier 2012 à 3 H 40 les résultats suivants :

	<i>Expertise Gaillard</i>	<i>Expertise Gaulier</i>
Alcool éthylique	1,58 g/l	1,55 g/l
Cocaïne	4 ng/ml	Non détectée
Benzoylecgonine	483 ng/ml	270 ng/ml
Ecgonine méthylester	98 ng/ml	160 ng/ml
Cocaéthylène	3 ng/ml	Non détecté
Marqueur du cannabis	+	+

Il est d'usage de considérer que l'analyse la plus contemporaine du prélèvement (celle du Dr Gaillard) est la plus proche de la réalité afin de minimiser les problèmes de stabilité des xénobiotiques.

Les alcoolémies mesurées sont tout à fait superposables.

La cocaïne est une molécule connue pour son instabilité. Elle est soumise à une hydrolyse spontanée de la fonction méthylester de la partie ecgonine pour former la benzoylecgonine ainsi que sur sa deuxième fonction ester pour être transformée en ecgonine méthylester. Le fluorure de sodium, inhibiteur enzymatique, empêche ces transformations (Alvarez et al, Toxicol Anal Clin, 2015, 27, 165-183). La diminution de la concentration en benzoylecgonine entre les 2 expertises est conforme aux données de la littérature (Skopp et al, Ther Drug Monit, 2001, 23, 174-181), du fait de la poursuite de son hydrolyse en ecgonine. Beaucoup plus surprenante est la génération d'ecgonine méthylester entre les 2 mesures. Il y a en effet incompatibilité entre les 2 analyses (variation de + 60 %), alors même que l'on s'attendrait à une diminution de l'ecgonine méthylester entre les 2 analyses, due fait de l'hydrolyse spontanée en ecgonine.

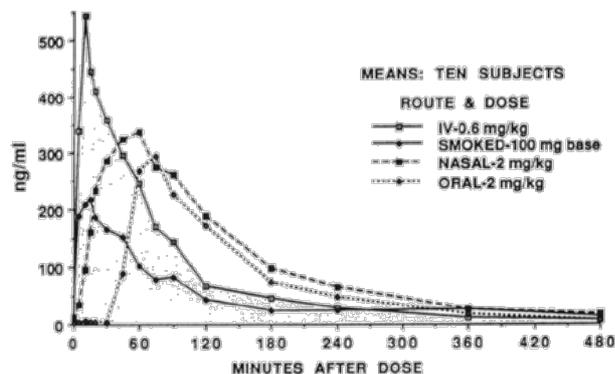
La Société Française de Toxicologie Analytique (SFTA) a recommandé dès 1996 d'effectuer dans le sang le dosage simultané de la cocaïne, de la benzoylecgonine, de l'ecgonine méthylester et du cocaéthylène. Cette recommandation a fait l'objet d'un

consensus national à visée conduite automobile (Toxicol Anal Clin, 2015, 27, 138-141). Les limites de quantification recommandées sont de 10 ng/ml, ce qui démontre que les concentrations mesurées par l'expert Gaillard pour la cocaïne et le cocaéthylène sont particulièrement faibles.

La SFTA, sur la base de la littérature scientifique a proposé un seuil de dangerosité (altération de la vigilance dans le cadre de la conduite automobile) à 10 ng/ml de cocaïne dans le sang total. Cette valeur est inférieure à celle retenue par les Norvégiens, à 24 ng/ml (Alvarez et al, Toxicol Anal Clin, 2015, 27, 165-183). Des concentrations de cocaïne jusqu'à 300 ng/ml sont généralement observées chez les usagers récréatifs (Isenschmid, Forensic Sci Rev, 202, 14, 61-100). Chez les conducteurs allemands, Musshoff et al (Forensic Sci Int, 2010, 200, 67-72) ont, en moyenne, mesuré la cocaïne à 95 ng/ml et la benzoylecgonine à 1010 ng/ml. Ces chiffres sont voisins de ceux décrit par Jones et al (Forensic Sci Int, 2008, 177, 133-139) en Suède avec la cocaïne à 100 ng/ml et la benzoylecgonine à 1000 ng/ml. Les concentrations toxiques de cocaïne sont de l'ordre de 250 à 1000 ng/ml et les concentrations létales supérieures à 900 ng/ml (Alvarez et al, Toxicol Anal Clin, 2015, 27, 165-183).

Les concentrations de cocaïne et de benzoylecgonine mesurées chez Wissam El Yamni sont donc beaucoup plus faibles que celles décrites dans la littérature chez des consommateurs festifs et des conducteurs et doivent être interprétée en fonction des cinétiques publiées dans la littérature scientifique.

L'évolution des concentrations de cocaïne a été publiée par Jones (<http://www.druglibrary.org/schaffer/cocaine/cokesmoke.htm>) :

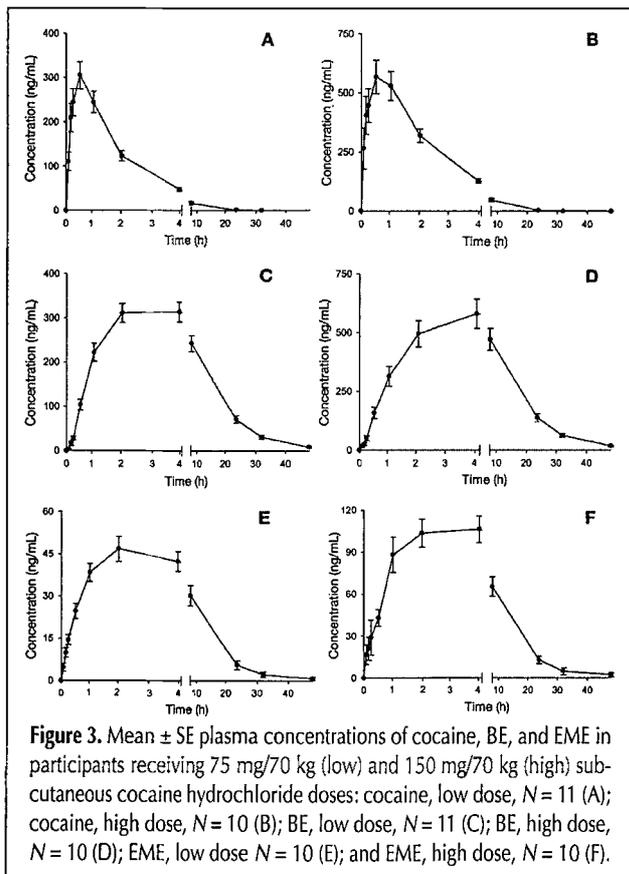


X-Pertise Consulting - SAS au capital de 20 000 euros - SIRET : 529 624 18100010

84, route de Saverne - 67205 Oberhausbergen - France  
Téléphone : +33 3 88 26 64 31 - Fax : +33 3 88 27 24 03 - E-mail : [info@x-pertise.com](mailto:info@x-pertise.com) - Web : [www.x-pertise.com](http://www.x-pertise.com)

Même si la consommation la plus fréquente de cocaïne est sous forme sniffée, il n'est pas possible, en regard des analyses faites, d'établir la voie d'administration chez Wissam El Yamni. Le rapport entre les différentes molécules ne permet pas cette discrimination.

L'évolution des concentration de cocaïne et de ses métabolites en fonction du temps a été étudiée (Kolbrich et al, J Anal Toxicol, 2006, 30, 501-510) chez 18 sujets à 2 doses (75 mg et 150 mg) et a donné les résultats suivants :



La cocaïne était présente à la 8<sup>ème</sup> heure chez tous les participants, encore détectable à la 24<sup>ème</sup> heure chez presque la moitié, quelque soit la dose.

La très faible concentration de cocaïne mesurée dans le sang de Wissam El Yamni peu de temps après son interpellation est donc très en faveur d'une dernière exposition datant d'au moins 6 à 8 heures avant les faits. Si ce délai est retenu, il est acceptable, sur le plan scientifique, de considérer que l'intéressé avait consommé entre 75 et 120-150 mg de cocaïne pure (Joseph et al, J Anal Toxicol, 1998, 22, 6-17

X-Pertise Consulting - SAS au capital de 20 000 euros - SIRET : 529 624 18100010

et Evans et al, J Pharmacol Exp Ther, 1996, 279, 1345-1356). Plus la dernière prise est éloignée dans le temps du moment du prélèvement, plus la quantité de cocaïne consommée est importante, ceci pour respecter la concentration de benzoylecgonine mesurée.

Après 4 à 6 heures, la concentration de cocaïne diminue de façon très lente, ce qui permet de considérer que le délai entre l'interpellation (3 heures 15) et le prélèvement (3 heures 40) n'a pas modifié sensiblement la concentration de cocaïne au moment des faits.

*Il est à noter que tous les paramètres de pharmacologie ont été établis pour des doses uniques de cocaïne, quel que soit le mode d'administration. Dans le cas d'un consommateur régulier, les concentrations résiduelles de benzoylecgonine vont s'additionner et la quantité consommée peut être bien moindre. Le statut de consommation de cocaïne par Wissam El Yamni n'est pas connu, les cheveux n'ayant pas été analysés à notre connaissance. Il est donc très important de laisser une marge d'incertitude sur l'ensemble des affirmations, le caractère régulier de consommation pouvant grandement influencer les paramètres de pharmacocinétiques et la toxicité, en particulier cardiaque, de la cocaïne.*

L'administration de cocaïne induit une augmentation de dopamine et de noradrénaline au niveau des terminaisons pré-synaptiques adrénergiques, provoquant une accumulation de catécholamines au niveau post-synaptique. Il s'ensuit une élévation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systémique ainsi qu'une vasoconstriction coronaire. La cocaïne possède également un effet anti-arythmique de classe I (effet anesthésique local), qui va majorer le stress myocardique (Stankowski et al, Trends Cardivasc Med, 2014, doi: 10.1016/j.tcm.2014.12.013). Le premier mécanisme prédominerait aux faibles doses, le second pour des doses plus élevées. Les complications cardiovasculaires peuvent s'observer chez des consommateurs occasionnels ou réguliers. L'ischémie myocardique et l'infarctus sont au premier plan. Le risque de survenue d'un infarctus serait 23,7 fois plus élevé pendant les 60 minutes

qui suivent la prise de cocaïne, y compris pour des sujets sans facteur de risque cardio-vasculaire, ceci indépendamment de la quantité consommée, du mode d'administration et de la fréquence de consommation (Kloner et al, N Engl J Med, 2003, 348, 487-488 et Lange et al, Trans Am Clin Climatol Assoc, 2004, 115, 99-112). Des effets ischémiques ont été rapportés pour des doses allant de 200 mg à 1 g de cocaïne, quel que soit le mode d'administration.

Les douleurs thoraciques, qui restent le symptôme le plus fréquent, sont souvent atypiques, accompagnées de dyspnée, anxiété, vertiges et nausées. Des anomalies électrocardiographiques sont observées chez environ 40 % des consommateurs de cocaïne en dehors de tout épisode ischémique. Le diagnostic positif repose en fait sur le dosage de la troponine Ic, l'échographie trans-oesophagienne et, bien entendu, la coronarographie. Dans 6 à 10% des cas, on retrouve un authentique infarctus avec élévation des marqueurs de nécrose myocardique.

L'exposition répétée peut également induire l'apparition d'une hypertrophie ventriculaire gauche avec dégradation très sévère de la fonction systolique du VG.

Les troubles du rythme et de la conduction sont fréquents. Ils peuvent résulter d'une ischémie myocardique, du blocage des canaux calcique et potassique et/ou de l'augmentation du tonus sympathique.

Le phénomène d'euphorie, d'une durée de quelques minutes, serait l'effet le plus fréquemment recherché par les consommateurs. Par voie intraveineuse, les effets débutent dans les 2 mn qui suivent l'injection, le pic des effets survient en 5 à 10 minutes et les effets positifs durent environ 30 mn. Par voie nasale, la vasoconstriction induite par la cocaïne ralentit l'absorption ; les effets positifs persistent 40 à 60 mn. L'effet euphorisant du crack dure généralement moins de 20 mn (Alvarez et al, Toxicol Anal Clin, 2015, 27, 165-183).

Dans ces conditions, et puisqu'il est raisonnable d'estimer que Wissam El Yamni avait consommé de la cocaïne dans les 6 à 8 heures précédant le prélèvement (sur la base d'une cocaïne dosée à 4 ng/ml), il est acceptable de considérer que l'intéressé n'était plus sous l'influence de la cocaïne au moment de son interpellation (effets persistants environ 1 heure après l'administration). Il convient de rappeler que le seuil de

dangérosité de la cocaïne est supérior à la concentration mesurée chez Wissam El Yamni, soit 10 ng/ml versus 4 ng/ml.

L'alcoolémie, supérior à 1,5 g/l a pu contribuer à une altération de la vigilance, mais la combinaison alcool éthylique + cocaïne doit être considérée comme minimaliste, puisque le cocaéthylène a été retrouvé à une concentration très faible, soit 3 ng/ml. Il a été publié que l'éthanol n'augmentait pas directement la toxicité cardiaque de la cocaïne (Laizure et al, Drug metab Dispos, 2009, 37, 310-314). En fin d'élimination, les concentrations de cocaïne et de cocaéthylène sont très similaires (Harris et al, Drug Alcohol Dependence, 2003, 72, 169-182), ce qui est vérifié dans le cas de Wissam El Yamni. Même si la toxicité cardiaque du cocaéthylène est plus importante que celle de la cocaïne seule (Herbst et al, Exp Clin Psychopharmacol, 2011, 19, 95-104), la très faible concentration mesurée chez Wissam El Yamni n'est pas contributive à des complications cardiaques. Le fait de retrouver du cocaéthylène à très faible concentration, alors même que la molécule a une  $\frac{1}{2}$  vie supérior à celle de la cocaïne renforce le concept de délai à 6-8 heures, voire plus, entre dernière consommation et moment du prélèvement.

Dans une étude récente, sous l'égide du ministère américain de la santé (NHI), Gurudevan et al (Circulation, 2013, 128, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002937) ont démontré qu'après administration nasale de cocaïne dosée à 2 mg/kg (soit sensiblement la quantité estimée chez Wissam El Yamni), aucun des 10 sujets ne présentaient de douleur de la poitrine ni d'évidence électrocardiographique d'ischémie ou d'arythmie, alors même que la pression artérielle et la fréquence cardiaque étaient augmentées.

La durée des effets cardiaques de la cocaïne est très superposable à celle de l'effet psychoactif, de l'ordre de 60 à 90 min, même après administration intraveineuse d'une dose de 0,65 mg/kg (Johnson et al, Psychiatry Research, 1998, 77, 35-42).

Dans ces conditions, s'il pouvait y avoir un risque de toxicité cardiaque de la cocaïne dans l'heure qui a suivi son administration, il est hautement improbable que cette

**X-Pertise Consulting** - SAS au capital de 20 000 euros - SIRET : 529 624 18100010

84, route de Saverne - 67205 Oberhausbergen - France  
Téléphone : +33 3 88 26 64 31 - Fax : +33 3 88 27 24 03 - E-mail : [info@x-pertise.com](mailto:info@x-pertise.com) - Web : [www.x-pertise.com](http://www.x-pertise.com)

toxicité ait pu se manifester 6 à 8 heures après l'exposition, comme c'est le cas chez Wissam El Yamni.

## **Conclusion**

La très faible concentration de cocaïne mesurée dans le sang de Wissam El Yamni peu de temps après son interpellation est très en faveur d'une dernière exposition datant d'au moins 6 à 8 heures avant les faits. Si ce délai est retenu, il est acceptable, sur le plan scientifique, de considérer que l'intéressé avait consommé entre 75 et 120-150 mg de cocaïne pure si c'était un consommateur très occasionnel. Au contraire, si l'intéressé était un consommateur régulier de cocaïne, la quantité consommée était plus faible. Ces quantités ne sont pas, à priori, susceptible d'induire des complications cardiaques de type ischémie ou arythmie.

Il n'est pas possible de se prononcer sur la voie d'administration de la cocaïne.

Du fait du délai de 6 à 8 heures entre dernière administration et moment du prélèvement proche de l'interpellation, il est acceptable de considérer que l'intéressé n'était plus sous l'influence de la cocaïne au moment de son interpellation.

La très faible concentration de cocaéthylène mesurée dans le sang Wissam El Yamni n'est pas contributive à des complications cardiaques et renforce l'estimation du délai à 6 à 8 heures entre dernière consommation et moment du prélèvement.

Même si la cocaïne présente un risque de toxicité cardio-vasculaire, connue et décrite pour se manifester pendant 60 à 90 min après l'administration, il est hautement improbable que cette toxicité ait pu se manifester 6 à 8 heures après l'exposition.

Pascal Kintz

