

## Étude de cas / Case report

# Intoxication mortelle à l'*iboga* : quantification de l'ibogaïne et de l'ibogamine dans des racines d'*iboga* et dans des prélèvements *post-mortem* par CPG-SM/SM

## *Fatal intoxication after taking iboga: GC-MS/MS determination of ibogaine and ibogamine in iboga roots and post-mortem material*

Cédric Mazoyer<sup>1</sup>, Jérémy Carlier<sup>1,\*</sup>, Michel Peoc'h<sup>2</sup>, Catherine Lemeur<sup>3</sup>, Alexandra Boucher<sup>4</sup>, Fabien Bévalot<sup>3</sup>, Jérôme Guitton<sup>5</sup> et Yvan Gaillard<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire LAT LUMTOX, 800 av. Marie Curie, Z.I. Jean Jaurès, 07800 La Voulte sur Rhône, France

<sup>2</sup> Service de Médecine Légale, Hôpital Bellevue, 25 bd Pasteur, 42055 Saint-Étienne, France

<sup>3</sup> Laboratoire LAT LUMTOX, 98 av. des Frères Lumière, 69008 Lyon, France

<sup>4</sup> Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance de Lyon, 162 av. Lacassagne, 69424 Lyon, France

<sup>5</sup> Laboratoire de Toxicologie, Faculté de pharmacie de Lyon, 8 av. Rockefeller, 69373 Lyon, France

**Résumé – Objectif :** *Tabernanthe iboga*, ou *iboga* est un arbuste issu des régions africaines équatoriales dont la racine est couramment consommée pour ses propriétés stimulantes et hallucinogènes. L'ibogaïne, principal alcaloïde de la plante, est à l'origine de ses effets psychotropes. Nous rapportons le cas d'un homme de 27 ans, traînant un lourd passif de toxicomane, retrouvé mort en 2006, une douzaine d'heures après l'ingestion d'une poudre de racine d'*iboga* dans le cadre d'un stage de désintoxication. L'ibogaïne et l'ibogamine ont été identifiés et quantifiés dans la poudre ingérée et dans les fluides biologiques prélevés lors de la levée de corps et de l'autopsie. **Méthodes :** L'analyse a été réalisée en chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem (CPG-SM/SM impact électronique-trappe d'ions) après une étape d'extraction liquide-liquide pour les liquides biologiques. **Résultats :** L'ibogaïne et l'ibogamine ont été mesurées respectivement à 0,65, 1,27, 1,71 et 53,5  $\mu\text{g mL}^{-1}$  et à 0,05, 0,10, 0,12 et 4,34  $\mu\text{g mL}^{-1}$  dans le sang périphérique prélevé lors de la levée de corps, le sang périphérique, les urines et le liquide gastrique issus de l'autopsie. La poudre a été titrée à 7,2 et 0,6 % pour l'ibogaïne et l'ibogamine, respectivement. **Conclusion :** La présence, dans tous les prélèvements biologiques, des deux molécules recherchées est cohérente avec l'absorption récente de racines de *Tabernanthe iboga*. La consommation conjointe d'autres dépresseurs du système nerveux central (diazépam et méthadone), mis en évidence par des analyses toxicologiques complémentaires, confirme l'hypothèse d'un décès dont l'origine serait due à une surdose mixte dont le principal toxique est l'ibogaïne.

**Mots clés :** *Tabernanthe iboga*, ibogaïne, ibogamine, CPG-SM/SM, empoisonnement

**Abstract – Objective:** *Tabernanthe iboga*, or *iboga*, is a shrub native to equatorial Africa. Its root is commonly taken as a stimulant and hallucinogen. Ibogaine, the principal alkaloid in the plant, is the source of its psychotropic effects. We report the case of a 27-year-old man with a long history of drug addiction who was found dead in 2006, 12 hours after ingesting powdered *iboga* root as part of a detoxification programme. Ibogaine and ibogamine were identified and quantified in the powder ingested and in the body fluid samples taken at the scene of death and during the autopsy. **Methods:** Analysis was carried out using GC-MS/MS (electron impact – ion trap) after performing liquid-liquid extraction on the body fluids. **Results:** The concentrations measured in the *post-mortem* peripheral blood samples taken at the scene, and in the peripheral blood, urine and gastric juice samples taken during the autopsy were: 0.65, 1.27, 1.71 and 53.5  $\mu\text{g mL}^{-1}$  for ibogaine; and 0.05, 0.10, 1.12 and 4.34  $\mu\text{g mL}^{-1}$  for ibogamine. The powder was titrated at 7.2 per cent for ibogaine and 0.6 per cent for ibogamine. **Conclusion:** The presence of the two molecules in the biological samples was consistent with the recent ingestion of *Tabernanthe iboga* roots. The combined consumption of other

\* Correspondance : Jérémy Carlier, j.carlier@latlumtox.com

central nervous system depressants (diazepam and methadone), revealed by further toxicological analysis, confirms the hypothesis of death caused by mixed overdose, of which the principal toxin was ibogaïne.

**Key words:** *Tabernanthe iboga*, ibogaïne, ibogamine, GC-MS/MS, poisoning

Reçu le 23 août 2011, accepté après modifications le 2 mars 2012

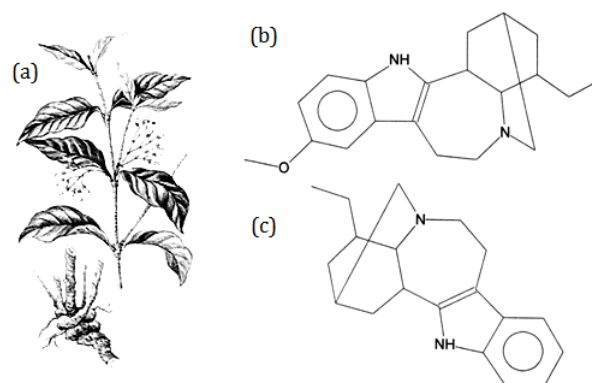
Publication en ligne le 30 mai 2012

## 1 Introduction

*Tabernanthe iboga*, communément appelé *iboga* ou *eboka*, est un arbuste angiosperme de la famille des Apocynacées, spontané dans certaines forêts tropicales africaines : sur le territoire gabonais en particulier mais également au Congo, au Cameroun et en Guinée [1–3]. Cette plante peut atteindre une hauteur de 1,5 à 2 m et produit de petites fleurs jaunes, roses ou blanches tachetées qui donnent des fruits orangés à la chair sucrée (figure 1) [2] ; ses racines, à l'aspect jaunâtre, renferment une douzaine d'alcaloïdes indoliques psychotropes (leur écorce en contient 5 à 6 %), dont l'ibogaïne essentiellement, et leur consommation est courante au sein des rituels magico-religieux traditionnels de certaines communautés indigènes [1–3]. La racine d'*iboga* est ingérée en fines lamelles ou râpée en poudre, directement ou plus généralement séchée, pure ou délayée dans du vin de palme ou de l'eau [2,3].

La consommation de faibles doses (moins de 50 mg d'ibogaïne) produit des effets stimulants, anorexigènes et euphorisants, voire aphrodisiaques sur le consommateur [1,3]. Son usage comme stimulant par les chasseurs des populations congolaises est décrit dès le 19<sup>e</sup> siècle [2,3]. En France, un médicament à base d'extraits totaux de *Tabernanthe iboga* à faible dose a été commercialisé de 1939 à 1968 : le Lambarene<sup>®</sup> était indiqué en cas d'asthénie, dépression physique, intellectuelle ou psychique, convalescence, surmenage, débilité et déficiences pathologiques ou dues à l'âge. Il fut cependant largement utilisé comme produit dopant chez les alpinistes, cyclistes et coureurs de fond jusqu'en 1966 [4,5].

À des doses modérées (de 100 mg à 1 g d'ibogaïne) surviennent des hallucinations visuelles et auditives associées à un état de transe, des modifications de la perception du temps, des synesthésies auditives, olfactives et gustatives, mais également des diarrhées et vomissements [1–3]. L'*iboga* est rarement consommée à des fins récréatives et psychédéliques. Son usage est avant tout à visée enthéogène au sein de certaines tribus africaines, notamment dans le culte *Bwiti* au Gabon, héritage des pygmées, où le *banzi* (l'aspirant au culte) ingère des doses massives d'*iboga* lors de rites initiatiques complexes accompagnés de la tribu et du *nganga* (chef guérisseur de la communauté) et rythmés par des musiques et des danses. La consommation de la racine d'*iboga* est alors un moyen d'entrer en contact avec les ancêtres, dans « le monde des esprits », et de se « réconcilier avec la mort » [2,3]. Bien qu'ancienne, cette religion a vu croître le nombre de ses adeptes ces dernières années. Elle érige un rempart contre les cultures étrangères modernes qui s'imposent dans leur société en pleine mutation, notamment contre le christianisme européen et l'islam du Moyen-Orient [2,3]. Dans le



**Fig. 1.** Représentation des structures secondaires de l'ibogaïne (b) et de l'ibogamine (c), alcaloïdes indoliques présents dans l'écorce de racine de *Tabernanthe iboga*, angiosperme de la famille des Apocynacées (a).

monde occidental, l'ibogaïne a été utilisée à des fins thérapeutiques à partir de 1969 quand le psychothérapeute chilien Claudio Naranjo en fit un catalyseur du processus thérapeutique, décrivant la substance comme un inducteur de rêves sans perte de conscience [1,5]. Dès les années 80, Howard Lotsof affirme que « ce produit peut constituer un moyen médicamenteux simple et efficace pour guérir presque toutes les addictions » et dépose plusieurs brevets pour l'utilisation de l'ibogaïne dans le traitement de la pharmacodépendance aux opiacés, aux stimulants (cocaïne et amphétamine), à l'alcool et à la nicotine. De nombreuses études sur l'effet anti-addictif de l'ibogaïne sur l'animal ont vu le jour dans les années 90, mais la plupart des données sur l'Homme proviennent de cas informels rapportés par des associations de patients. Il n'existe pas actuellement de véritables essais cliniques reposant sur une méthodologie validée et pourtant le nombre d'établissements proposant des traitements par ibogaïne se multiplie [1,5].

De fortes doses d'*iboga* entraînent des manifestations épileptiques, syncopes, paralysies, hypothermies, arrêts respiratoires et peuvent être létales. À ce jour, dix-huit décès liés à une ingestion d'ibogaïne ont pu être documentés [1,5–12]. À la fin des années 60, la *World Health Assembly* classe l'ibogaïne dans les drogues hallucinogènes et stupéfiants en tant que substance potentiellement addictive ou dangereuse pour la santé humaine [1]. La consommation d'*iboga*, d'ibogaïne et ses analogues est interdite en France par l'arrêté du 12 mars 2007, confirmé par le Conseil d'État le 20 mars 2009.

L'alcaloïde le plus abondant dans les racines d'*iboga* et à l'origine des effets précédemment décrits est l'ibogaïne ou 12-méthoxyibogamine (~80 %). D'autres molécules sont également présentes en plus faibles proportions : tabernanthine,

ibogaline et ibogamine (~5 %) (figure 1) [2,3,6]. Les effets et la toxicité de l'ibogaïne semblent être liés à son action simultanée sur un ensemble de systèmes de neurotransmetteurs du système nerveux central autonome et ne paraissent pas être liés à un type de récepteur unique ; son mécanisme demeure cependant complexe et encore partiellement incompris [1,3,9]. L'ibogaïne a fait l'objet de plusieurs méthodes d'identification et d'analyse par des techniques chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse : en chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse (CPG-SM) dans les liquides biologiques dans les années 90 [13–16], puis en chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à un spectromètre de masse (CLHP-SM) dans le sang [17], et plus récemment en chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à un spectromètre de masse en tandem (CLHP-SM/SM) dans les liquides biologiques [10,18].

Nous rapportons, dans cet article, un cas fatal d'empoisonnement à l'ibogaïne par ingestion de poudre d'écorce de racine de *Tabernanthe iboga*. La quantification d'ibogaïne et d'ibogamine dans les échantillons *post-mortem* a été réalisée par une méthode originale en chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse en tandem (CPG-SM/SM) après extraction liquide-liquide.

## 2 Rapport de cas

La victime est un jeune homme de type caucasien, âgé de 27 ans (1,77 m, 67 kg), qui a été retrouvé mort vers 11 h en 2006 en Ardèche (France) alors qu'il participait à un stage de désintoxication organisé par un collectif spécialisé dans les séminaires de développement personnel et de découverte de l'*iboga*. Les responsables de ce collectif, présents lors du décès, prétendent que la victime aurait ingéré « une cuillère à café de poudre » de racine d'*iboga* durant la nuit précédente. La victime était toxicomane depuis une quinzaine d'années : alcool, cannabis (résine et herbe), psilocybes, benzodiazépines (diazépam, nordazépam, flunitrazépam), cocaïne et crack, amphétamine, ecstasy, LSD, morphine et héroïne de son propre aveu. Depuis quatre ans, il était traité à la méthadone (dernièrement 30 mg par jour) dont la dernière dose aurait été consommée deux nuits avant le décès ; il suivait également un traitement à base de diazépam (Valium®) depuis dix ans (dernièrement 50 mg par jour).

L'autopsie n'a pas permis d'identifier une origine traumatique au décès tandis que l'examen anatomo-pathologique du bloc cœur-poumons a révélé la présence d'éléments exogènes au sein du parenchyme pulmonaire et des bronches de différents calibres, traduisant une régurgitation suffisamment abondante et diffuse pour avoir été à l'origine d'un mécanisme d'asphyxie (syndrome de Mendelson). Aucune pathologie cardiaque ou pulmonaire sous-jacente n'a pu être détectée.

Du sang périphérique a été prélevé lors de la levée de corps (veine sous-clavière) 7 h après le constat du décès et du sang périphérique (artère fémorale), des urines et du liquide gastrique ont été prélevés durant l'autopsie 8 jours plus tard. Le reste de

la poudre consommée a également été saisie. Les prélèvements ont été conservés à +4 °C et l'analyse toxicologique a été réalisée deux semaines plus tard.

## 3 Matériels et méthodes

### 3.1 Produits chimiques et réactifs

Les étalons certifiés d'ibogaïne, d'ibogamine et de prazépam-d5 ont été fournis par LGC Standards (Molsheim, France), les Toxi-tubes A® par Varian (Courtabœuf, France), l'eau purifiée par VWR (Fontenay-sous-Bois, France), le méthanol et l'acétate d'éthyle pour CLHP par Sigma Aldrich® (Saint-Quentin-Fallavier, France).

Les solutions mères d'ibogaïne, d'ibogamine et leurs dilutions dans le méthanol ont été conservées à l'abri de la lumière à +4 °C. Le prazépam-d5 est utilisé comme étalon interne (EI).

### 3.2 Analyses toxicologiques systématiques (ATS)

Les ATS incluent la chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse (CPG-SM) et un injecteur en espace de tête pour l'analyse de l'éthanol et autres substances volatiles, la CPG-SM après acétylation avec l'utilisation du logiciel Caribou® [19], la CLHP avec un détecteur à barrette de diodes (CLHP-BD) [20], la chromatographie liquide ultra haute performance couplée à une détection simultanée par BD et SM (CLUHP-BD/SM) [21] ainsi que les techniques de dosages immunologiques, la détection du cyanure et du monoxyde de carbone.

### 3.3 Procédure d'extraction spécifique de l'ibogaïne et de l'ibogamine

#### 3.3.1 Fluides biologiques

La purification des toxiques des fluides biologiques est réalisée par extraction liquide-liquide. Dans un Toxi-tube A®, 200 ng d'EI sont ajoutés à 500 µL de sang, 500 µL d'urines ou 50 µL de liquide gastrique. L'échantillon est complété par 5 mL d'eau désionisée puis agité pendant 10 min. Après centrifugation durant 10 min à 3000 g, la phase organique surnageante est mise à évaporer sous un flux d'air sec à +50 °C. Le résidu est ensuite reconstitué par 50 µL d'acétate d'éthyle et transféré dans un vial pour l'injection dans le système chromatographique.

Les gammes de quantification dans les liquides biologiques ont été réalisées sur des prélèvements préalablement testés négatifs pour les molécules ciblées et issus de différentes autopsies, sur six niveaux de calibration en plus d'un blanc : 10, 50, 100, 500, 1000 et 2000 ng mL<sup>-1</sup> d'ibogaïne et d'ibogamine.

### 3.3.2 Poudre

100 ng d'EI sont ajoutés à 1 mL d'une solution méthanolique à 0,1 % de poudre. La solution est alors soumise à une sonication pendant 10 min suivie d'une centrifugation durant 10 min à 3000 g. 50 µL du surnageant sont prélevés et mis à évaporer sous un flux d'air sec à +50 °C. Le résidu obtenu est reconstitué par 50 µL d'acétate d'éthyle et transféré dans un vial pour l'injection dans le système chromatographique.

La calibration a été réalisée à partir d'une poudre de racines sèches locales de *Verbascum thapsus* (similarités morphologiques) préalablement testée négative pour l'ibogaïne et l'ibogamine par notre méthode.

### 3.4 Procédure CPG-SM/SM pour le dosage de l'ibogaïne et de l'ibogamine

Le système chromatographique en phase gazeuse utilisé est un Trace GC équipé d'un auto-injecteur AS3000 et d'un spectromètre de masse PolarisQ (Thermo Scientific, Courtabœuf, France).

La colonne analytique est une colonne capillaire Factor-Four™, 5 % phényle et 95 % méthylsiloxane, de 30 m de long, avec un diamètre interne de 0,25 mm (0,50 µm d'épaisseur de film) fournie par Varian (Courtabœuf, France). L'hélium (pureté 5,6) est utilisé comme gaz vecteur à un débit constant de 1 mL min<sup>-1</sup>. Les températures sont de +280 °C pour l'interface et +200 °C pour la source. L'injection pulsée en surpression (1 µL) est réalisée à +280 °C et 200 KPa durant 1 min. La température initiale du four est de +50 °C durant 2 min puis est augmentée à +300 °C à une vitesse de 25 °C min<sup>-1</sup> et maintenue durant 8 min. La durée de l'analyse chromatographique est de 20 min. Les dosages sont effectués en mode *selected reaction monitoring* (SRM). Pour l'ibogaïne et l'ibogamine, les ions pseudomoléculaires sont isolés ( $m/z = 310$  et  $280$ , respectivement) et la transition majoritaire est employée pour les quantifications ( $m/z = 225$  et  $195$ , respectivement). Les identifications sont confirmées par les spectres complets (parent et fils) (figure 2).

### 3.5 Autres dosages

La méthadone, le diazépam et leurs métabolites ont été spécifiquement quantifiés par CLHP-SM/SM (LCQ Advantage ; Thermo Scientific, Courtabœuf, France) à l'aide d'un gradient composé d'acétonitrile et de tampon formiate d'ammonium 2 mM à pH = 3. Le diazépam-d5 est l'EI associé au diazépam et au nordazépam, l'oxazépam-d5 à l'oxazépam, le témazépam-d5 au témazépam, la méthadone-d3 à la méthadone et l'EDDP-d3 à l'EDDP (LGC standards ; Molsheim, France). Les ions de quantification sont rapportés dans le tableau I. L'extraction des toxiques des matrices est la même que celle de l'ibogaïne et de l'ibogamine (Toxi-tube A®). Les limites de détection (LDD) dans le sang et les urines pour chacune des molécules s'élève à 1 ng mL<sup>-1</sup>.

## 4 Résultats

Les courbes de calibration de l'ibogaïne obtenues sont linéaires pour des concentrations allant de 10 à 2000 ng mL<sup>-1</sup> dans les fluides biologiques et de 1 à 100 µg mg<sup>-1</sup> dans la poudre, avec des coefficients de corrélation supérieurs à 0,999. Les limites de détection (LDD) et de quantification (LDQ) sont calculées à 1 et 3 ng mL<sup>-1</sup> pour les deux analytes dans le sang et les urines, tandis qu'elles sont à 20 et 60 ng mL<sup>-1</sup> dans le liquide gastrique, à partir des formules mathématiques :  $LDD = m_{bl} + 3ET_{bl}$  et  $LDQ = m_{bl} + 10ET_{bl}$  ( $m_{bl}$  : moyenne des blancs ;  $ET_{bl}$  : écart-type des blancs ; nombre de blancs = 30). Les études sur la précision intra et inter-jour donnent des coefficients de variation toujours inférieurs à 12 % dans le sang et les urines [22].

Les résultats des ATS et du dosage spécifique de l'ibogaïne et de l'ibogamine sont rapportés dans le tableau II. Les LDD de la méthadone, le diazépam et leurs métabolites s'élèvent à 1 ng mL<sup>-1</sup> dans le sang, les urines et le contenu gastrique. Les chromatogrammes des analyses de l'ibogaïne et de l'ibogamine sont représentés figure 3.

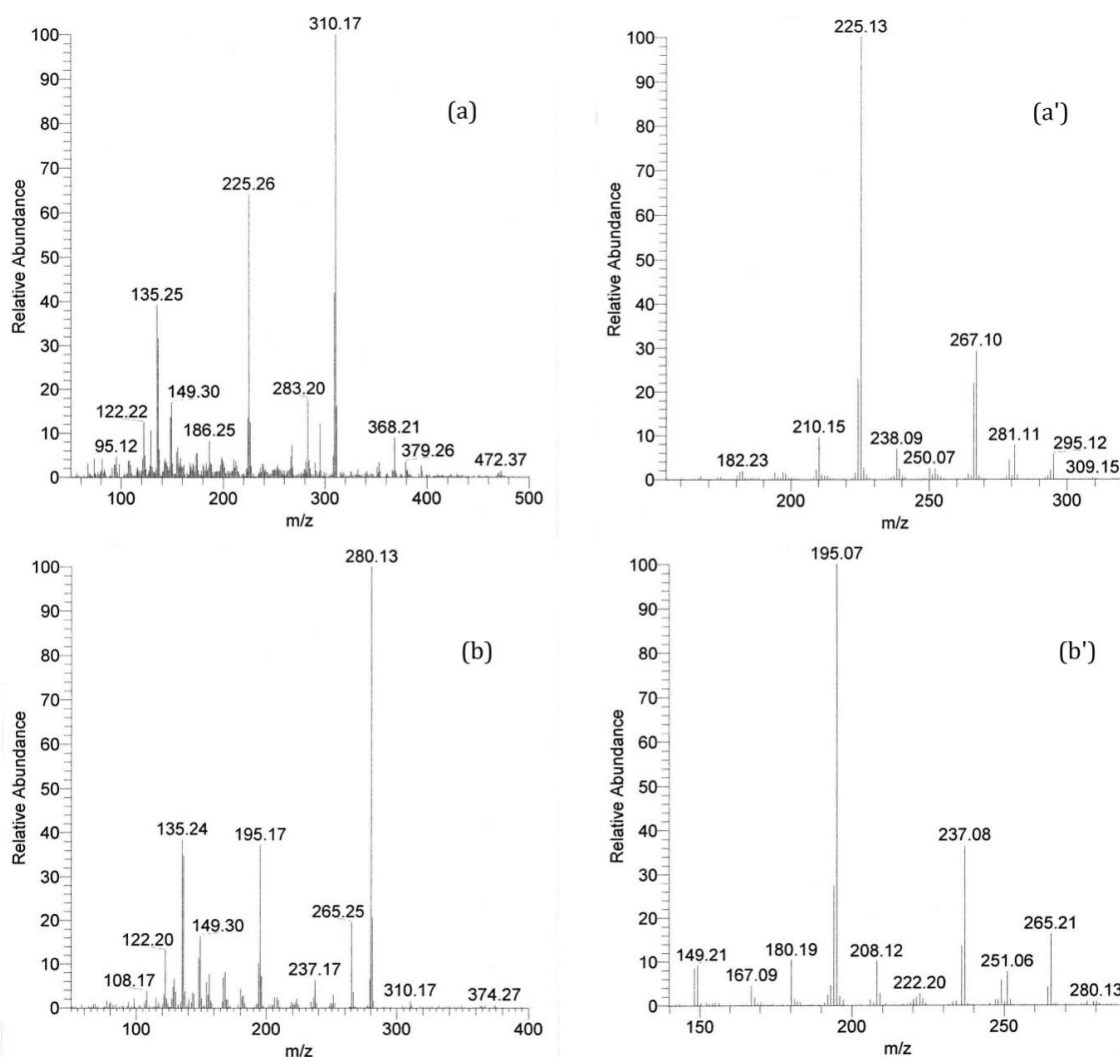
La poudre ingérée par la victime montre une teneur de 7,2 % en ibogaïne et de 0,6 % en ibogamine. Une cuillère à café, dosant environ 1,5 à 2 g de poudre, contient approximativement 108 à 144 mg d'ibogaïne et 9 à 12 mg d'ibogamine.

## 5 Discussion

Les examens toxicologiques ont permis d'identifier la présence d'ibogaïne et d'ibogamine dans tous les échantillons biologiques prélevés sur la victime. Ces résultats confirment la consommation de racine d'*iboga* par l'individu.

Les titres en ibogaïne et ibogamine retrouvés dans la poudre analysée (7,2 et 0,6 %, respectivement) sont comparables à ceux mesurés dans des extraits de poudre d'écorce de racine de *Tabernanthe iboga* et aux données pharmacognosiques rapportées dans la littérature [1-3,6]. Aucun autre composé toxique qui serait étranger à la plante n'a pu être détecté par des analyses complémentaires. Bogusz *et al.* ont démontré qu'une dose de 20 mg kg<sup>-1</sup>, soit l'ingestion de 1400 mg d'ibogaïne pour un homme de 70 kg (approximativement le poids de notre victime), provoquait une concentration en ibogaïne de 0,15 µg mL<sup>-1</sup> 19 heures après la prise [7]. Dans ces conditions, les concentrations mesurées chez notre victime seraient la conséquence de l'ingestion de plus grandes quantités que celles alléguées par le collectif (une cuillère à café), soit très vraisemblablement une dose supérieure à 20 g de la poudre d'*iboga* analysée. Il est néanmoins important de garder à l'esprit que l'ibogaïne est partiellement métabolisée en 12-hydroxyibogamine (ou noribogaïne), produit actif, par le CYP2D6 [23]. En partant de l'hypothèse que la victime était déficiente en CYP2D6, comme le sont 10 % des caucasiens [24], la quantité de poudre d'*iboga* ingérée pourrait avoir été surestimée. De la même façon, il se peut qu'un inhibiteur du CYP2D6 ait été consommé et non





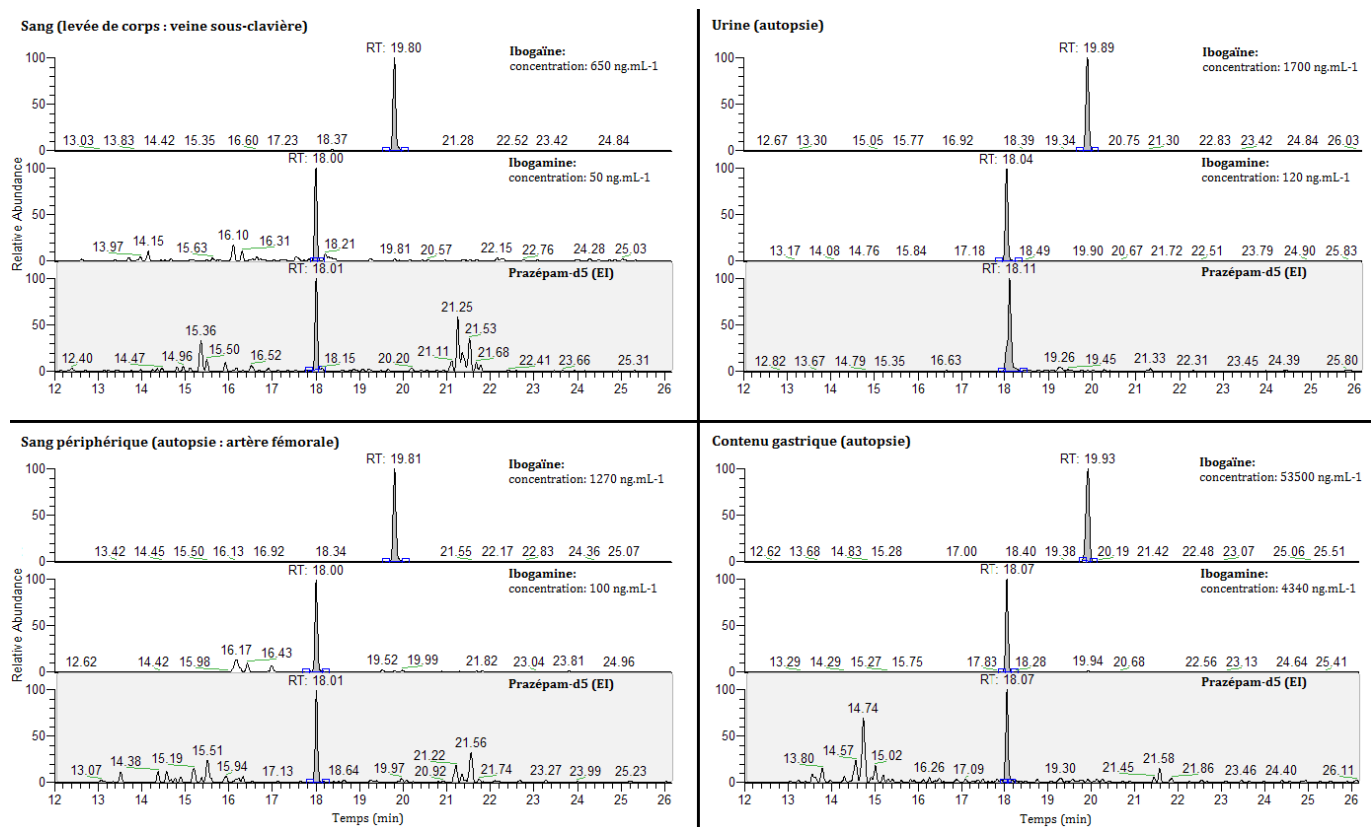
**Fig. 2.** Spectres de masse complets de l’ibogaïne (a) et de l’ibogamine (b). Spectres de masse complets de la fragmentation de l’ion parent  $m/z = 310$  de l’ibogaïne (a’) et de l’ion parent  $m/z = 280$  de l’ibogamine (b’).

détecté par nos analyses. Le dosage de la noribogaïne dans les échantillons de la victime aurait permis d’écarter ce doute.

À ce jour, dix-huit cas d’empoisonnement fatal liés à l’ingestion d’ibogaïne ont été rapportés, dans un cadre psychothérapeutique ou à visée anti-addictive, et rares sont les décès pour lesquels le dosage des principes actifs a été réalisé dans les prélèvements *post-mortem* [1,5–12]. En 1998, Bogusz *et al.* rapportaient un cas mortel d’empoisonnement à l’*iboga* survenu en juin 1993 aux Pays-Bas. La victime âgée de 24 ans avait ingéré une dose de 29 mg kg<sup>-1</sup> d’ibogaïne dans le cadre d’un traitement de la pharmacodépendance à l’héroïne et était décédée 19 h plus tard d’un arrêt respiratoire. La concentration en ibogaïne mesurée dans le sang fémoral était de 0,71 µg mL<sup>-1</sup> et la victime était soupçonnée d’usage clandestin d’opiacés durant le traitement [7]. En 2006, Kontrimavičiūtė *et al.* rapportaient le cas d’un homme de 48 ans avec des antécédents de toxicomanie, décédé 53 h après la consommation d’*iboga*. La concentration d’ibogaïne mesurée dans l’échantillon de sang

**Tableau I.** Transitions sélectionnées pour la quantification du diazépam, de la méthadone et de leurs métabolites.

Molécules	Ions parents	Ions fils de quantification
<b>Diazépam</b>	285,1	> 257,1
<b>Nordazépam</b>	271,1	> 243,1
Diazépam-d5	290,1	> 262,1
<b>Oxazépam</b>	287,1	> 241,1
Oxazépam-d5	292,1	> 246,1
<b>Témazépam</b>	301	> 255,1
Témazépam-d5	306	> 260,1
<b>Méthadone</b>	310	> 265
Méthadone-d3	313	> 268
<b>EDDP</b>	278,2	> 249
EDDP-d3	281,2	> 249



**Fig. 3.** (Couleur dans la version en ligne) Chromatogrammes des échantillons biologiques *post-mortem* de la victime. (EI : étalon interne ; RT : *retention time* (temps de rétention).)

**Tableau II.** Concentrations mesurées des différents composés analysés, dans les échantillons *post-mortem* de la victime (ng mL<sup>-1</sup>). Les concentrations mesurées dans le contenu gastrique sont converties en masse totale recouvrée du contenu gastrique (µg ; entre parenthèses).

Molécules	Sang (veine sous-clavière, levée de corps)	Sang périphérique (artère fémorale, autopsie)	Urines (autopsie)	Contenu gastrique (autopsie)
Diazépam	413	175	35	786 (39,3)
Nordazépam	350	173	60	650 (32,5)
Oxazépam	90	10	40	ND
Témazépam	40	20	30	ND
Méthadone	77	74	175	3 (0,15)
EDDP	20	21	1300	98 (4,9)
<b>Ibogaine</b>	<b>650</b>	<b>1270</b>	1700	53500 (2675)
<b>Ibogamine</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	120	4340 (217)

ND : Non détecté.

sous-clavier prélevé lors de la levée de corps, entre 6 et 12 h après le décès, était de 10,8 µg mL<sup>-1</sup> ; les concentrations dans le sang fémoral, les urines et le contenu gastrique prélevés lors de l'autopsie, 48 h plus tard, étaient de 5,4, 83,3 et 2,91 µg mL<sup>-1</sup>, respectivement [6]. À ce jour, il n'existe pas d'explication

concluante quant à la cause de ces décès. Certains auteurs mettent en cause la neurotoxicité cérébelleuse de l'ibogaine principalement observée sur les rats [1,8], d'autres suspectent une dérégulation du système nerveux autonome combinée à un stress psychologique à l'origine d'un arrêt cardiaque soudain

dont le risque serait accru par une anomalie cardiaque préexistante [9,10,25]. En 2009, Hoelen *et al.* rapportaient le cas d'une femme hospitalisée en urgence suite à la survenue d'une attaque cardiaque consécutive à la consommation d'une dose unique modérée d'environ 500 mg d'ibogaïne. La patiente présentait de sévères allongements de l'intervalle QT cardiaque (548 ms ; QT intervalle corrigé sur la fréquence cardiaque (QTc), 616 ms) et des tachyarrhythmies ventriculaires. L'allongement de l'espace QT est un facteur de risque d'apparitions de torsades de pointe ou de fibrillation ventriculaire pouvant évoluer vers une mort subite. Les auteurs ont proposé une origine aux décès associée à la consommation d'ibogaïne, dans la survenue d'allongements de l'intervalle QT et de tachyarrhythmies ventriculaires [25]. En outre, certains indices semblent suggérer que l'administration simultanée d'ibogaïne et d'opioïdes potentialise la toxicité de ces opioïdes [1,6,7,11].

Les ATS ont démontré la présence de méthadone et de son métabolite inactif dans les échantillons de la victime. Les concentrations de méthadone mesurées dans le sang sont thérapeutiques chez un individu naïf, voire infra-thérapeutiques chez un consommateur de longue date, comme l'est notre victime et sont donc en accord avec une dernière prise 48 heures avant le décès, telle qu'alléguée par les témoins [26]. La méthadone est connue pour allonger l'intervalle QTc cardiaque des patients traités et favoriser la survenue de torsades de pointes fatales, d'où la publication en 2009 de recommandations de sécurité à l'intention des médecins [27,28]. Il est notamment préconisé, d'une part, de ne pas excéder un intervalle QTc de 500 ms, et d'autre part, de ne pas prescrire la méthadone en association avec d'autres substances qui allongent cet intervalle. Il est également notable que la méthadone est partiellement métabolisée par le CYP2D6 et donc probablement sujette à interaction métabolique avec l'ibogaïne [29] : la concentration en ibogaïne mesurée chez la victime pourrait avoir été surestimée.

La présence à des niveaux thérapeutiques de diazépam et de ses métabolites actifs (nordazépam, oxazépam et témazépam) dans les échantillons de la victime, confirme la consommation de diazépam par l'individu qui était sous traitement au Valium®. Au regard du passé toxicomane de la victime (consommation abusive de clorazépate dipotassique), il n'est pas exclu de penser qu'il y a pu avoir une co-consommation. La quantification urinaire des composés s'avère peu informative : les taux relatifs des métabolites du diazépam dans les urines est variable et dose-dépendant et leur concentration absolue dépend évidemment de la diurèse de l'individu [26]. Les décès associés à la prise de méthadone font souvent état d'une consommation simultanée de benzodiazépines [30]. Récemment des auteurs ont proposé un mécanisme d'action expliquant la potentialisation de l'effet cardiaque délétère de la méthadone par le diazépam [31].

En regard du peu d'informations disponibles sur les concentrations *post-mortem* en ibogaïne consécutives à l'ingestion de racines d'*iboga*, il est difficile de conclure avec certitude sur l'origine du décès. Cependant, nos analyses

apparaissent cohérentes avec les résultats déjà publiés. Hoelen *et al.* ont rapporté le cas d'un allongement de l'intervalle QT chez une femme ayant consommé une dose modérée d'*iboga*. Notre victime avait ingéré une dose environ trois fois supérieure en association avec de la méthadone, connue pour rallonger l'espace QTc, et du diazépam, connu pour potentialiser la toxicité cardiaque de la méthadone. La consommation importante d'*iboga* semble ainsi à l'origine du décès, dans le contexte d'une consommation simultanée de diazépam et de méthadone. De plus, les concentrations mesurées en méthadone et en diazépam (et leur métabolites) ne suffisent pas à expliquer la cause de la mort dans un contexte de consommation régulière depuis plusieurs années. Dans cette hypothèse, le décès serait dû à une mort subite cardiaque, conséquence de torsades de pointes provoquées par l'allongement de l'intervalle QTc.

Il est intéressant de constater que les concentrations sanguines d'ibogaïne et d'ibogamine mesurées passent du simple au double entre le sang prélevé lors de la levée de corps (veine sous-clavière) et le sang périphérique issu de l'autopsie (artère fémorale). *In vivo*, la concentration artérielle d'un grand nombre de xénobiotiques est supérieure à la concentration veineuse pendant les phases d'absorption et de distribution [32]. Cependant cette différence est en contradiction avec les données rapportées précédemment par Kontrimavičiūtė *et al.* qui mesuraient une concentration dans le sang sous-clavier prélevé lors de la levée de corps, deux fois plus importante que la concentration relevée dans le sang fémoral issu de l'autopsie 48 h plus tard [6]. L'hypothèse d'une dégradation *post-mortem* de l'ibogaïne avancée par les auteurs n'est pas nécessairement mise en défaut dans notre cas, mais la dégradation pourrait être contrebalancée par une redistribution *post-mortem* (RPM) importante des deux composés, qui pourrait compliquer l'interprétation des résultats. Les principaux organes réservoirs, sources de RPM, sont le foie, les contenus gastrique et digestif et les poumons. Les xénobiotiques stockés dans le foie et les poumons diffusent de proche en proche essentiellement vers les cavités cardiaques et les gros vaisseaux thoraciques par un phénomène de diffusion passive, tandis que la redistribution vers le réseau périphérique apparaît plus modérée et plus lente. L'absorption passive des xénobiotiques des contenus gastrique et digestif vers le sang mésentérique peut se poursuivre après le décès tant qu'il subsiste un gradient de concentration ; ils peuvent alors diffuser de proche en proche vers les organes attenants [33]. Dans notre cas, les concentrations mesurées en ibogaïne et en ibogamine sont très importantes dans le contenu gastrique de la victime par rapport aux autres prélèvements. S'il y a eu dégradation des deux molécules entre les deux prélèvements sanguins, la différence peut avoir été contrebalancée par une diffusion des contenus gastrique et digestif vers les organes proches et l'artère fémorale. Ce cas pose alors la question de la réelle validité du qualificatif « périphérique » d'un prélèvement, quand celui-ci a été réalisé sur une autopsie entreprise 8 jours après le décès.

En outre, les échantillons ont été prélevés sur deux sites différents (veine sous-clavière et artère fémorale) et à deux

délais différents après le décès (sept heures et huit jours, respectivement). Considérer la veine sous-clavière comme un site de prélèvement périphérique est critiquable, du fait de sa proximité avec le cœur [34]. De fait, les benzodiazépines présentent souvent des concentrations supérieures dans le sang cardiaque par rapport au sang périphérique et le diazépam, le nordazépam, l'oxazépam et le témazépam semblent peu sujettes à la dégradation *post-mortem* [35]. En conséquence, les concentrations mesurées en benzodiazépines chez la victime sont en accord avec une RPM précoce (dans les sept heures suivant le décès). Dans cette hypothèse, les concentrations mesurées en ibogaïne par Kontrimavičiūtė *et al.* seraient alors plus probablement le fait d'une RPM que d'une dégradation. De plus, les concentrations mesurées chez notre victime pourraient ainsi avoir été surestimées. La méthadone et l'EDDP présentent les mêmes valeurs entre les deux prélèvements, attestant éventuellement d'une vitesse de RPM plus lente.

Aujourd'hui, la procédure judiciaire suit toujours son cours à l'encontre des responsables du collectif organisateur du stage de désintoxication. Le médecin légiste a conclu dans son rapport à un décès consécutif à la prise d'*iboga*. L'*iboga*, l'ibogaïne et ses analogues sont classés comme substances stupéfiantes depuis mars 2007 en France, cet arrêté faisant suite au décès de notre victime et d'un autre cas rapporté en France peu de temps auparavant [6].

## 6 Conclusion

Nous rapportons ici un cas d'empoisonnement fatal lié à l'ingestion de poudre de racine de *Tabernanthe iboga*. L'ensemble du tableau analytique est compatible avec une surdose mixte dont le toxique principal est l'ibogaïne en association avec de la méthadone et du diazépam. Les concentrations *post-mortem* mesurées sont en accord avec cette hypothèse lorsqu'on les confronte aux données déjà publiées de la littérature scientifique internationale. Par ailleurs, l'autopsie et les analyses histologiques ne permettent pas de déterminer une origine macroscopique au décès. Le médecin légiste conclue dans son rapport, à une intoxication par l'*iboga*.

Nous rapportons, en outre, la première méthode d'identification de l'ibogaïne et de l'ibogamine en CPG-SM/SM dans les fluides biologiques.

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

## Références

- Alper KR. Ibogaïne: a review. *Alkaloids Chem Biol.* 2001; 56: 1-38.
- Schultes RE, Hofmann A. Les plantes des dieux, les plantes hallucinogènes [Plants of the Gods, hallucinogenic plants]. Paris, France : Lezard, 2000.
- Alper KR, Lotsof HS, Kaplan CD. The ibogaïne medical subculture. *J Ethnopharmacol.* 2008; 115(1): 9-24.
- Document consulté sur le site : [http://www.drogues.gouv.fr/fr/pdf/professionnels/ressources/dossier\\_halluci.pdf](http://www.drogues.gouv.fr/fr/pdf/professionnels/ressources/dossier_halluci.pdf) le 19 mai 2011.
- Boucher A, Descottes J. Potentiel d'utilisation thérapeutique de l'ibogaïne : revue de la littérature. Lyon : C.E.I.P., 2006.
- Kontrimavičiūtė V, Mathieu O, Mathieu-Daudé JC, Vainauskas P, Casper T, Baccino E, Bressolle FM. Distribution of ibogaïne and noribogaïne in a man following a poisoning involving root bark of the *Tabernanthe iboga* shrub. *J Anal Toxicol.* 2006; 30(7): 434-440.
- Bogusz MJ, Maier RD, Krüger KD, Kohls U. Determination of common drugs of abuse in body fluids using one isolation procedure and liquid chromatography-atmospheric-pressure chemical-ionization mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* 1998; 22(7): 549-558.
- Mash DC, Kovera CA, Buck BE, Norenberg MD, Shapshak P, Hearn WL, Sanchez-Ramos J. Medication development of ibogaïne as a pharmacotherapy for drug dependence. *Ann NY Acad Sci.* 1998; 844: 274-292.
- Maas U, Strubelt S. Fatalities after taking ibogaïne in addiction treatment could be related to sudden cardiac death caused by autonomic dysfunction. *Med hypotheses.* 2006; 67(4): 960-964.
- Chèze M, Lenoan A, Deveaux M, Pépin G. Determination of ibogaïne and noribogaïne in biological fluids and hair by LC-MS/MS after *Tabernanthe iboga* abuse *Iboga* alkaloids distribution in a drowning death case. *Forensic Sci Int.* 2008; 176(1): 58-66.
- Document consulté sur le site : <http://www.myeboga.com/fatalities.html> le 10 mai 2011.
- Alper KR, Stajic M, Gill JR. Fatalities temporally associated with the ingestion of Ibogaïne. *J Forensic Sci.* 2012; 57(2): 398-412.
- Gallagher CA, Hough LB, Keefner SM, Seyed-Mozaffari A, Archer S, Glick SD. Identification and quantification of the indole alkaloid ibogaïne in biological samples by gas chromatography-mass spectrometry. *Biochem Pharmacol.* 1995; 49(1): 73-79.
- Hearn WL, Pablo J, Hime GW, Mash DC. Identification and quantitation of ibogaïne and an o-demethylated metabolite in brain and biological fluids using gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* 1995; 19(6): 427-434.
- Alburges ME, Foltz RL, Moody DE. Determination of ibogaïne and 12-hydroxy-ibogamine in plasma by gas chromatography-positive ion chemical ionization-mass spectrometry. *J Anal Toxicol.* 1995; 19(6): 381-386.
- Ley FR, Jeffcoat AR, Thomas BF. Determination of ibogaïne in plasma by gas chromatography-chemical ionization mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 1996; 723(1): 101-109.
- Kontrimavičiūtė V, Breton H, Mathieu O, Mathieu-Daudé JC, Bressolle FM. Liquid chromatography-electrospray mass spectrometry determination of ibogaïne and noribogaïne in human plasma and whole blood. Application to poisoning involving *Tabernanthe iboga* root. *J Chromatogr.* 2006; 843(2): 131-141.
- Björnstad K, Beck O, Helander A. A multi-component LC-MS/MS method for detection of ten plant-derived psychoactive substances in urine. *J Chromatogr.* 2009; 877(11-12): 1162-1168.
- Bévalot F, Gaillard Y, Lemeur C. Utilisation de macro-commandes pour l'optimisation de l'exploitation des chromatogrammes de



- dépistages systématiques obtenus en GC-MS [The use of macro-commands for the optimization of the use of systematic screening chromatograms obtained through GC/MS]. 11<sup>e</sup> Congrès de la Société Française de Toxicologie Analytique Dinard, France, 2003.
20. Gaillard Y, Pepin G. Use of high-performance liquid chromatography with photodiode-array UV detection for the creation of a 600-compound library. Application to forensic toxicology. *J Chromatogr A*. 1997; 763(1-2): 149–163.
  21. Chatenay C, Bévalot F, Gaillard Y. Use of UPLC-PDA/MS in systematic toxicological analysis 47th Congress of The International Association of Forensic Toxicologists Genova, Italy, 2009.
  22. Grusson A, Dingeon B, Dreyfuss M-F, Gaillard Y, Le Bouil A, Lhermitte M, Mazzega S, Moulsmas M, Pépin G, Perrin M, Plesse J, Roussel O, Thevenot M-T, Vinner E, Deveaux M. Help for validation of analytical procedures in toxicology and therapeutic drug monitoring. *Ann Toxicol Anal*. 2005; 17(3): 1–20.
  23. Obach RS, Pablo J, Mash DC. Cytochrome P4502D6 catalyzes the O-demethylation of the psychoactive alkaloid ibogaine to 12-hydroxyibogamine. *Drug Metab Dispos*. 1998; 26(8): 764–768.
  24. Droll K, Bruce-Mensah K, Otton SV, Gaedigk A, Sellers EM, Tyndale RF. Comparison of three CYP2D6 probe substrates and genotype in Ghanaians, Chinese and Caucasians. *Pharmacogenetics*. 1998; 8(4): 325–333.
  25. Hoelen DW, Spiering W, Valk GD. Long-QT syndrome induced by the antiaddiction drug ibogaine. *N Engl J Med*. 2009; 360(3): 308–309.
  26. Moffat A, Osselton M, Widdop B. Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. London, Great Britain: Pharmaceutical Press, 2004.
  27. Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Annals of Internal Medicine*. 2002; 137(6): 501–504.
  28. Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney MC. QTc interval screening in methadone treatment. *Annals of Internal Medicine*. 2009; 150(6): 387–395.
  29. Wu D, Otton SV, Sproule BA, Busto U, Inaba T, Kalow W, Sellers EM. Inhibition of human cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) by methadone. *Br J Clin Pharmacol*. 1993; 35(1): 30–34.
  30. Ernst E, Bartu A, Popescu A, Ileutt KF, Hansson R, Plumley N. Methadone-related deaths in Western Australia 1993–1999. *Aust N Z J Public Health*. 2002; 26(4): 364–370.
  31. Kuryshev YA, Bruening-Wright A, Brown AM, Kirsch GE. Increased cardiac risk in concomitant methadone and diazepam treatment: pharmacodynamic interactions in cardiac ion channels. *J Cardiovas Pharmacol*. 2010; 56(4): 420–430.
  32. Pelissier-Alicot A-L, Gaulier J-M, Champsaur P, Marquet P. Mécanismes de la redistribution *post-mortem* des xénobiotiques : le point sur l'état actuel des connaissances [Mechanisms underlying postmortem redistribution of drugs: about current knowledges]. *Ann Toxicol Anal*. 2001; 13(1): 1–17.
  33. Kintz P. Toxicologie et pharmacologie médico-légales [Medicolegal toxicology and pharmacology]. Nancy, France : Elsevier France, 1998.
  34. Vorpahl TE, Coe JI. Correlation of antemortem and postmortem digoxin levels. *J Forensic Sci*. 1978; 23(2): 329–334.
  35. Hargrove VM, McCutcheon JR. Comparison of drug concentrations taken from clamped and unclamped femoral vessels. *J Anal Toxicol*. 2008; 32(8): 621–625.