UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat de Médecine Générale

PAR

Mlle Thi Anh Thy **CHU**

Née le 9 décembre 1980 à Strasbourg

Une complication méconnue de la cocaïne : anémie ferriprive secondaire aux injections itératives de la drogue. A propos de 2 cas cliniques et 7 entretiens

Président de thèse : Professeur Raoul **HERBRECHT**

Directeur de thèse : Docteur Claude **BRONNER**

Table des matières

Serment d'Hippocrate ..... **Erreur ! Signet non défini.**
Table des matières 2
I. Introduction 5
II. Généralités 6
A. Historique : de la feuille de coca à la cocaïne 6
B. Epidémiologie 10
1. Caractéristiques démographiques et sociales des consommateurs de cocaïne en France 10
2. Mortalité des personnes interpellées pour usage de cocaïne ou de crack 11
3. L'injection de drogue dans le monde 13
4. L'injection en France 14
5. Itinéraire du trafic de cocaïne 16
C. Pharmacologie de la cocaïne 21
1. Propriétés chimiques 21
2. Propriétés physiques 21
3. Pharmacocinétique 22
4. Pharmacologie cellulaire de la cocaïne 24
5. Psychopharmacologie 28
D. Complications liées à la consommation de la cocaïne 30
1. Complications somatiques 30
2. Manifestations psychiques 34
E. Les complications liées à l'injection intraveineuse 35
1. Matériel nécessaire à l'injection et les complications liées à ce matériel 35
2. Préparation de la cocaïne pour l'injection intraveineuse et risques spécifiques liés à la cocaïne 36
3. Complications locales des injections intraveineuses de cocaïne 37
4. Complications systémiques des injections intraveineuses de cocaïne 39
III. Cocaïne et hémostase 41
A. Cocaïne et effet pro agrégant plaquettaire 41
B. Cocaïne et thrombopénie 42

C. Cocaïne et effet anti-agrégant plaquettaire 43
IV. Anémie et cocaïne 44
A. Anémie sévère par hémorragie alvéolaire 44
B. Anémie sévère par insuffisance rénale, anémie hémolytique et thrombopénie 45
C. Anémie ferriprive chez des enfants ayant eu une exposition prénatale à la cocaïne 45
D. Anémie chez les toxicomanes 46
E. Anémie et cocaïne injectée 46
V. Dossiers patients : un cas certain, un cas probable et six entretiens libres avec des patients 47
A. Objectif de l'étude 47
B. Méthode et outils 47
1. Population recrutée et outils 47
2. Méthode 48
3. Application à cette étude 49
C. Présentation des résultats par vignettes cliniques 49
1. Dossier de M. X1 49
2. Dossiers et témoignage de M. X2 52
3. Entretien avec Mme Z1 et M. X3 59
4. Entretien avec M. X4 64
5. Entretien avec M. X5 67
6. Entretien avec Mme Z2 et M. X6 70
VI. Discussion 75
A. Analyse de ces vignettes cliniques 75
B. Amélioration de la prise en charge des patients cocaïnomanes 78
C. Prise en charge des anémies ferriprives 79
D. Prise en charge de la consommation de cocaïne 80
1. Prise en charge de l'intoxication à la cocaïne 80
2. Traitement de sevrage 81
3. Nouvelles stratégies thérapeutiques 82
Conclusions 89

Table des figures

Figure 1 : La feuille de coca 6
Figure 2 : Vin Mariani 9
Figure 3 : Fréquence de l'expérimentation (essai au moins une fois dans la vie) et de l'usage récent (au cours du mois précédent) de la cocaïne sous forme de chlorhydrate et sous forme basée 11
Figure 4 : Prévalence (%) de l'usage de drogues par injection chez les personnes âgées de 15 à 64 ans d'après le Rapport Mondial sur les Drogues 2009 13
Figure 5 : Culture mondiale du cocaïer (en hectares), 1994-2008 16
Figure 6 : Production mondiale de cocaïne (en tonnes), 1994-2008 17
Figure 7 : Trafic de cocaïne, 2005 d'après le rapport mondial des drogues 2007 19
Figure 8 : Saisies modiales de cocaïne, 1987-2007 20
Figure 9 : Répartition des saisies mondiales de cocaïne en 2005 (N=756T) 20
Figure 10 : Cocaïne sous forme de crack 21
Figure 11 : Poudre de cocaïne 22
Figure 12 : Cocaïne et ses métabolites 23
Figure 13 : Action de la cocaïne sur la dopamine 25
Figure 14 : Structures cérébrales impliquées dans la dépendance à la cocaïne 26
Figure 15 : Cycle addictif de la cocaïne 29
Figure 16 : Hyperpigmentation au niveau du site d'injection 33
Figure 17 : Nécrose aux sites d'injection 33
Figure 18: Stéribox et son contenu 36
Figure 19 : Abcès au point d'injection 38
Figure 20 : Radiographies de M. X2 58
Figure 21 : Abcès de Monsieur X3 63
Figure 22 : Cicatrices de M. X6. 73
Figure 23 : Des aiguilles dans les bras de M. X6. 73
Figure 24 : Abcès de Mme Z2. 74
Figure 25 : Cicatrices actuelles de Mme Z2 74

I. Introduction

En travaillant au cabinet médical de la Bruche, des Docteurs Claude Bronner, Christian Michel et Katia L'Hote, pendant le stage chez le praticien et par la suite en tant que remplaçante, j'ai été amenée à rencontrer de nombreux patients toxicomanes ou anciens toxicomanes.

Le Dr Bronner a remarqué un évènement très particulier pour un consommateur injecteur de cocaïne : une anémie ferriprive importante au bilan étiologique négatif. Il lui a semblé, après discussion avec le patient, que la déplétion sanguine répétée liée à l'injection de cocaïne pouvait en être la cause et cela lui a rappelé un autre patient, perdu de vue, pour qui le bilan étiologique poussé avait été également négatif. La littérature étant très pauvre sur ce sujet, la question méritait d'être explorée.

Que vaut cette hypothèse quant à l'étiologie de certaines anémies ? Quel est le mécanisme des anémies après injections répétées de cocaïne ? Pourquoi seulement des cocaïnomanes ? Quel intérêt pour le généraliste de savoir que les injections de cocaïne peuvent causer des anémies ferriprives ?

Nous avons donc décidé d'approfondir le cas des deux patients et de compléter cette étude par des entretiens avec d'autres patients susceptibles de donner un éclairage sur le sujet en essayant en particulier de comprendre ce qui pouvait se passer pendant ces épisodes d'injection, tout en passant en revue d'autres hypothèses étiologiques, toujours liées à la cocaïne, que la perte sanguine.

II. Généralités

A. Historique : de la feuille de coca à la cocaïne

La feuille de coca a été utilisée, de manière empirique, par les Indiens des Andes qui mâchent les feuilles de coca ou l'utilisent en infusion pour lutter contre la fatigue et résister à l'altitude.

Le sujet porte à sa bouche quelques feuilles de coca et une substance alcaline sous forme de petits fragments (cendre, chaux vive …), mélange appelé « llipta » puis forme une boule qui sera placée entre la gencive et la joue afin d'extraire lentement le suc des feuilles.

L'habitant des Andes qui porte à sa ceinture un petit sac tissé contenant de la coca est un membre à part entière de la communauté, il a de nombreuses responsabilités notamment de participer aux activités sociales quotidiennes.

Aucune activité rurale ne peut débuter sans la « Pachamama », rituel qui permet de débuter les récoltes ou les semailles et qui consiste à jeter à terre quelques feuilles de coca.

Le voyageur, avant de débuter son périple, jettera en offrande aux Dieux, quelques feuilles de coca.

Dans les mines, la coca représente un moyen fort de fraternité et son usage permet aux mineurs de préserver leur santé et d'avoir un stimulant.[14]

Figure 1 : La feuille de coca

L'arrivée des conquistadores modifie l'existence des peuples sud-américains. Dès le début du 16e siècle jusqu'à la fin du 18e siècle, les Espagnols dominent par l'exploitation des mines : argent, or et étain. Cet essor de l'exploitation des mines coïncide avec l'essor de la culture de coca. En effet, l'usage de la coca comme stimulant permet un meilleur rendement.[14]

Les chroniqueurs de la conquête n'ont manifesté que peu d'intérêt à la feuille de coca, ceci expliquant le peu de connaissance sur cette plante. Ce n'est qu'à l'époque des Lumières que l'Europe étudie réellement la plante et c'est seulement en 1750 que le botaniste Jussieu décrit les premiers spécimens. Lamarck la nomme Erythroxylon coca en 1786. En 1855, le chimiste allemand, Friedrich Gaedcke obtient des cristaux en distillant des feuilles de coca et les nomme « Erythroxylin ». En 1859 Carl Scherzer, un voyageur, rapporte à Vienne des feuilles de coca à la demande du chimiste Friedrich Wohler qui en confie l'étude à un de ses étudiants Albert Niemann. En 1860, celui-ci isole le principe actif de la feuille de coca : la cocaïne et en décrit les effets anesthésiques. En 1865, Wilhem Lossen livre la formule brute : C17H21NO4.[40]
Mais, ce n'est qu'en 1879 que le physiologiste Wassili Von Anrep établit les propriétés psychotropes de la cocaïne sur modèle animal. Au 19e siècle, la cocaïne est utilisée dans les maladies respiratoires. De 1860 à 1885, de nombreux articles sur la cocaïne se succèdent dans le monde médical. Tous vantent les vertus de la cocaïne.[41]

Ces articles intéressent un jeune médecin viennois alors âgé de 28 ans : Sigmund Freud.
Sigmund Freud fait quelques expériences des effets de la cocaïne à faible dose sur lui-même et conseille son utilisation dans de nombreux domaines, notamment pour ses vertus

aphrodisiaques ou en traitement de la neurasthénie, de troubles gastriques, mais également en traitement aux addictions à l'opium, à la morphine ou encore à l'alcool. [10]

En juillet 1884, Freud publie un article : « Uber Coca » où il décrit les effets de la cocaïne qu'il put noter sur lui-même lors de ses expériences et où il propose différents effets thérapeutiques notamment chez les morphinomanes. De plus, dans sa publication en 1884, il émet déjà l'hypothèse que la cocaïne peut être utilisée comme anesthésique local. L'article est accueilli par le corps médical avec un enthousiasme stupéfiant.[38]

Sigmund Freud conseille l'utilisation de la cocaïne à son ami Ernst Von Fleischl, alors morphinomane, mais celui développe en plus de son addiction à la morphine, une forte dépendance à la cocaïne. Ernst Von Fleischl meurt quelques années plus tard.

Sigmund Freud incite ses amis à étudier les propriétés de la cocaïne chacun dans sa spécialité et parmi ceux là, se trouve un ophtalmologiste de 27 ans : Carl Koller.[10]

L'ophtalmologue Carl Koller et le physiologiste Léopold Konigstein utilisent la cocaïne comme anesthésique local en chirurgie humaine avec succès. Leurs travaux sont présentés le 17 octobre 1884 à la société des médecins de Vienne. La cocaïne est alors reconnue comme un produit miraculeux.[40]

Rapidement, le grand public découvre les vertus stimulantes et euphorisantes de la cocaïne. Elle est utilisée dans les cigarettes, les boissons ou encore les chewing gum. Dès 1870, on voit apparaître la consommation de vin dans lequel sont préalablement infusées des feuilles de coca, dont la marque la plus célèbre est le vin Mariani. [40]

Figure 2 : Vin Mariani

En 1886 le coca-cola naît à la demande du marché américain pour une boisson populaire à base de cocaïne qui persistera dans cette boisson jusqu'en 1929.

Parallèlement à ces modes de consommation se développe un moyen de consommation plus rapide et plus efficace : la poudre blanche. Celle-ci est alors utilisée en grande quantité, elle est de toutes les fêtes, elle jouit d'un grand succès comme « drogue du plaisir » et son usage se répand dans toutes les classes sociales. Cette période d'or de la « divine coco » s'étend de la fin du 19^{e} siècle jusqu'aux années 30.[28][40]

Cependant, rapidement, de nombreux chercheurs de renommées internationales commencent à rapporter les effets indésirables de la cocaïne. Erlenmeyer parle de la cocaïne comme le « troisième fléau de l'humanité après l'alcool et les opiacés ».
La chute de la cocaïne est aussi rapide que son ascension. Les pouvoirs publics demandent l'interdiction de sa commercialisation. La cocaïne est alors progressivement interdite et classée comme stupéfiant suite à la convention unique sur les stupéfiants de 1961.[40]

B. Epidémiologie

La consommation de la cocaïne a commencé à augmenter dans les années 90 notamment sous plusieurs formes : en poudre (chlorhydrate de la cocaïne) destinée à être injectée ou sniffée et sous sa forme basique (free base /crack) destinée à être fumée.

L'organisation et l'amplification de l'offre de cocaïne au plan local se sont poursuivies du fait d'un double mouvement caractérisé soit par l'intégration du produit à l'offre des réseaux de petits trafics préexistants soit par la reconversion de ces réseaux dans la vente de cocaïne. Ceci a conduit à l'accroissement de la disponibilité et de l'accessibilité de la cocaïne dans l'espace festif, y compris l'espace festif non « techno », et également dans les milieux défavorisés d'où elle était restée longtemps absente.

1. Caractéristiques démographiques et sociales des consommateurs de cocaïne en France

Le niveau d'expérimentation (usage au moins une fois au cours de la vie) de la cocaïne en population générale est le plus élevé parmi les produits illicites stimulants.

Il atteint 2,6% chez les personnes de 15 à 64 ans après avoir plus que doublé en 10 ans. La fréquence d'expérimentation est maximale chez les 25-34 ans où elle atteint 4,1%.

L'usage au cours de l'année chez les 15-64 ans a triplé entre 2000 et 2005. Ce niveau d'usage atteint 1,6% chez les 25-34 ans.

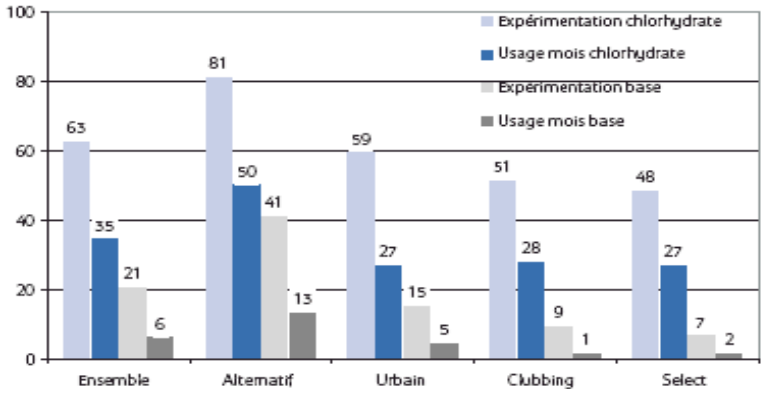
Le nombre de personnes âgées de 12 à 75 ans ayant expérimenté de la cocaïne est estimé à plus d'un million et celui des usagers occasionnels à 250000.

En 2005 parmi les jeunes âgés de 17 ans, l'expérimentation de chlorhydrate de cocaïne concerne 3% des garçons et 2% des filles. L'expérimentation de la forme base de la cocaïne concerne 0,8% des garçons et 0,6% des filles.[35]

On peut considérer qu'il est relativement difficile d'établir un profil social du consommateur de cocaïne en raison d'une hétérogénéité des milieux sociaux consommateurs de cocaïne.

En effet, l'accroissement de la consommation de cocaïne semble se poursuivre tant parmi les usagers à faible pouvoir d'achat et en situation précaire que dans les populations plus insérées où elle tend à se diffuser dans des milieux socioculturels variés. Son usage semble bien implanté dans l'espace festif techno.

Figure 3 : Fréquence de l'expérimentation (essai au moins une fois dans la vie) et de l'usage récent (au cours du mois précédent) de la cocaïne sous forme de chlorhydrate et sous forme basée [35]



Alternatif : amateurs de freeparties et de raves parties.
Clubbing : membres se réunissant dans les boites de nuits dédiées à la musique électronique.
Select : les membres se concentrent dans des boites dont les portes ne s'ouvrent qu'après sélection, tenues correctes exigées.
Urbain : usagers précarisés

2. Mortalité des personnes interpellées pour usage de cocaïne ou de crack

La mortalité liée aux drogues est peu documentée en France, pourtant, celle-ci est un indicateur primordial de santé publique.

Pour pallier à ce manque, l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies) a élaboré l'étude rétrospective d'une cohorte permettant d'estimer la surmortalité chez des consommateurs de drogues illicites à partir de décès survenus parmi les personnes interpellées au début et au milieu des années 1990 pour usage ou revente de stupéfiants.

Les décès des personnes interpellées pour usage d'héroïne, de cocaïne et de crack dont les causes sont connues, se répartissent en 20% de surdose directement liés aux drogues, 13% liés au SIDA, 32% pour cause de traumatisme ou d'empoisonnement. La cause du décès est inconnue dans 20% des décès. Les 15% restant comprennent les décès par tumeurs et maladies de l'appareil circulatoire, respiratoire et digestif.

Le rapport de l'OFDT montre également que les taux bruts de mortalité ont connu une forte évolution à la baisse au cours de la période d'observation. Calculés sur les quatre années qui suivent l'interpellation, les taux de mortalité des personnes interpellées pour usage de cocaïne, héroïne et crack en 1996/97 sont près de deux fois inférieurs à ceux des personnes interpellées en 1992/93. Ce mouvement de baisse de mortalité est principalement lié à la chute des taux de mortalité par SIDA et par surdose.

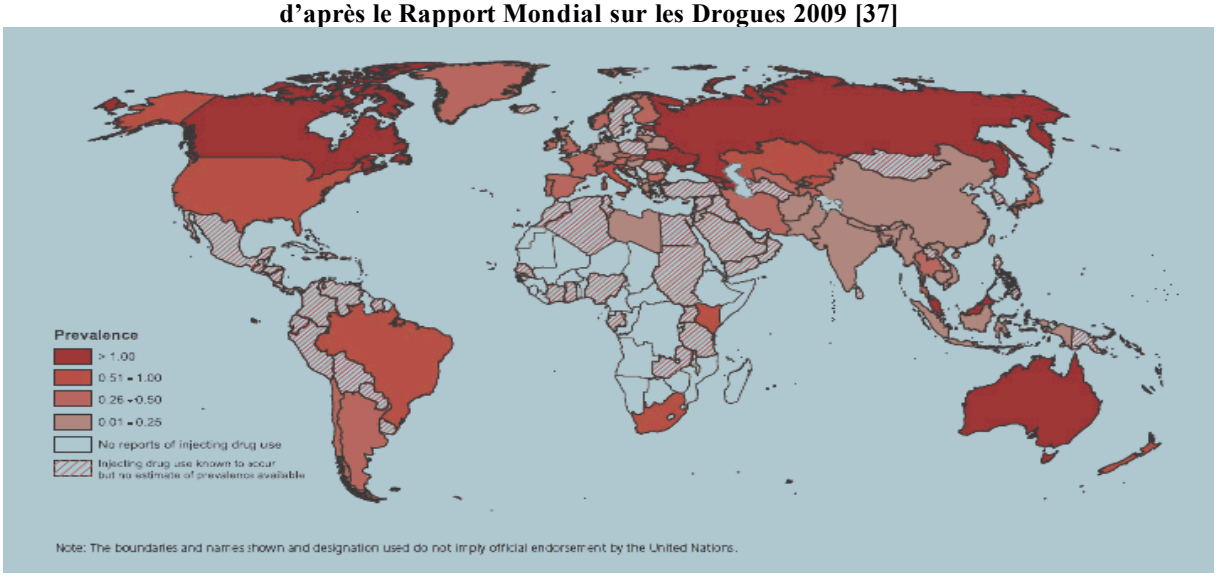
A âge égal, les hommes interpellés pour usage de cocaïne, héroïne ou crack ont un risque de décéder cinq fois plus élevé que la moyenne masculine nationale ; pour les femmes interpellées, le risque est neuf fois supérieur à celui de la population féminine française.[30]

3. L'injection de drogue dans le monde

L'usage de drogues par injection a été recensé dans 148 pays représentant 95% de la population mondiale. La prévalence de ce comportement varie sensiblement d'un pays à l'autre. On estime qu'il y a dans le monde entre 11 et 21 millions d'usagers de drogues par injection. La Chine, les Etats-Unis, la Fédération de Russie et le Brésil en compteraient le plus grand nombre et représenteraient ensemble 45% du total de ces usagers à l'échelle mondiale.

L'injection de drogues est à l'origine d'une proportion de plus en plus importante de cas d'infection à VIH dans de nombreuses régions du monde, y compris en Europe de l'Est, en Amérique du Sud et en Asie de l'Est et du Sud-Est.[37]

Figure 4 : Prévalence (%) de l'usage de drogues par injection chez les personnes âgées de 15 à 64 ans d'après le Rapport Mondial sur les Drogues 2009 [37]



4. L'injection en France [35]

De 1970 à 1995, en France, l'injection est le mode dominant de consommation de certains produits illicites chez les usagers problématiques de drogues.

A la suite de la découverte du virus du VIH en 1983 et de l'importante contamination chez les usagers de drogues par voie intraveineuse, l'accessibilité au matériel d'injection se développe avec la libéralisation de la vente de seringues en pharmacie (1986), puis en 1992, le développement des programmes d'échanges de seringues.

Cette amélioration de la disponibilité des matériels d'injection associée à partir de 1995 au développement des prises en charges thérapeutiques comprenant un traitement de substitution de l'héroïne va bouleverser les comportements des usagers de drogues.

Si le nombre d'usagers problématiques de drogues en France a été estimé entre 150 000 et 180 000 en 1999, la part des injecteurs n'est pas connue avec précision.

L'estimation de la quantité de seringues consommées en France par des usagers de drogues par voie injectable a augmenté de 1996 à 1999 puis a diminué jusqu'en 2002.

Le développement de l'offre de traitement de substitution aux opiacés dès 1996 semble induire une diminution de la part des injecteurs parmi les usagers problématiques de drogues.

Si l'on rencontre des injecteurs dans toutes les tranches d'âge, ceux-ci sont généralement âgés de 25 ans ou plus (81%).

La plupart des injecteurs ont un niveau de formation inférieur au baccalauréat.

La poly-consommation (deux produits différents, ou plus, consommés dans le mois, hors alcool, tabac, cannabis) concerne presque la totalité des injecteurs (90%).

Le fait d'avoir consommé un opiacé au cours du mois écoulé apparaît particulièrement associé à la pratique de l'injection. La presque totalité (97%) des personnes ayant pratiqué l'injection dans le mois a consommé au moins un opiacé et le risque de pratiquer l'injection est 16,4 fois plus élevé chez le consommateur d'opiacés par rapport au non consommateur.

Si la consommation d'au moins un produit stimulant au cours du mois ne paraît pas associée à l'injection, il existe une forte hétérogénéité selon le produit.

Il existe deux profils d'injecteurs :

- des personnes de sexe masculin, âgées de plus de trente ans et ayant un long parcours de toxicomanie. Ces individus bénéficient le plus souvent de produits de substitution et l'injection est utilisée le plus souvent de manière épisodique quand il s'agit de « faire la fête ».
- des personnes plus jeunes, surtout des hommes, qui vivent dans des situations de grande précarité et qui oscillent entre d'un côté les structures de réduction de risques et de l'autre les squats et les regroupements festifs techno.

Au sein de l'espace urbain, parmi les usagers de structures de première ligne, 68% ont utilisé l'injection au moins une fois dans la vie et 62% plus de dix fois dans la vie.

L'âge moyen à la première injection s'élève à 20,2 ans. Il est de 17,7 ans chez les moins de 25 ans. En 2008, 46% se sont injectés un ou plusieurs produits au cours du mois précédent alors qu'ils étaient 40% en 2003.

Alors que depuis 2000, les observations tant quantitatives que qualitatives mettaient en évidence une diminution de la pratique d'injection, celle-ci cesse de diminuer en 2006.

Au sein de l'espace festif, la pratique de l'injection demeure un phénomène marginal et stigmatisé. Parmi les personnes fréquentant l'espace festif « électro » au cours des années 2004-2005, seul 4,6% ont expérimenté la pratique de l'injection dans leur vie et 0,5% d'entre elles au cours du mois précédent. Par contre, dans l'espace festif techno alternatif (free-party, tecknival) cette fréquence est plus élevée : 8,5% des personnes rencontrées ont injecté dans leur vie et 1,5% ont injecté au cours du mois précèdent.

5. Itinéraire du trafic de cocaïne

a. La production de cocaïne

La majorité de la production de la cocaïne s'effectue dans les Andes (Bolivie, Pérou, Colombie). Il existe une production de plus de 800 tonnes à 1000 tonnes par an, la coca devient cocaïne dans les laboratoires clandestins.

En 2006, la superficie totale des terrains de culture du cocaïer représentait 156 000 hectares. La taille moyenne de chaque terrain est d'un hectare. En Colombie, la culture du cocaïer est une entreprise familiale. [37]

Figure 5 : Culture mondiale du cocaïer (en hectares), 1994-2008 [37]

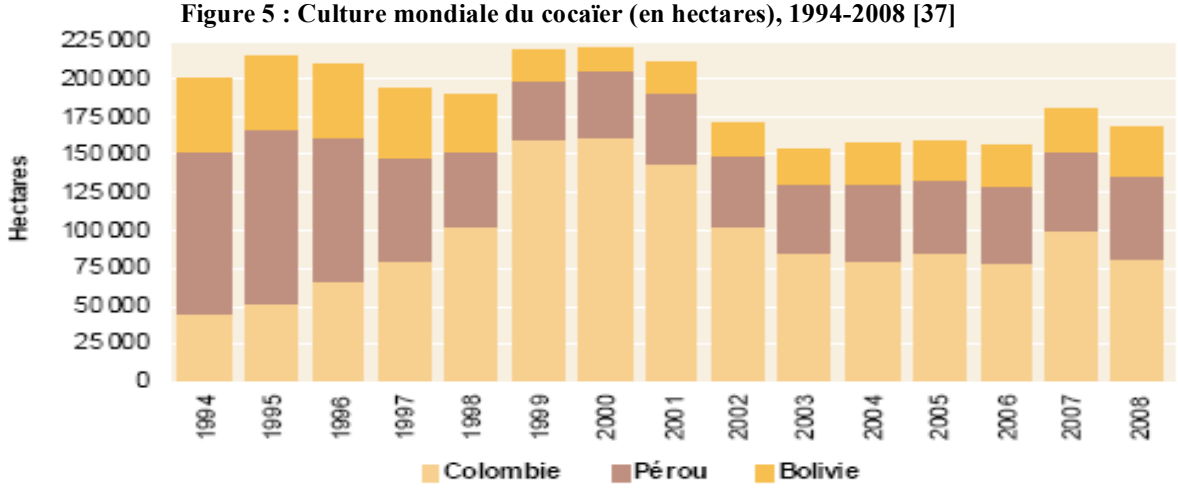
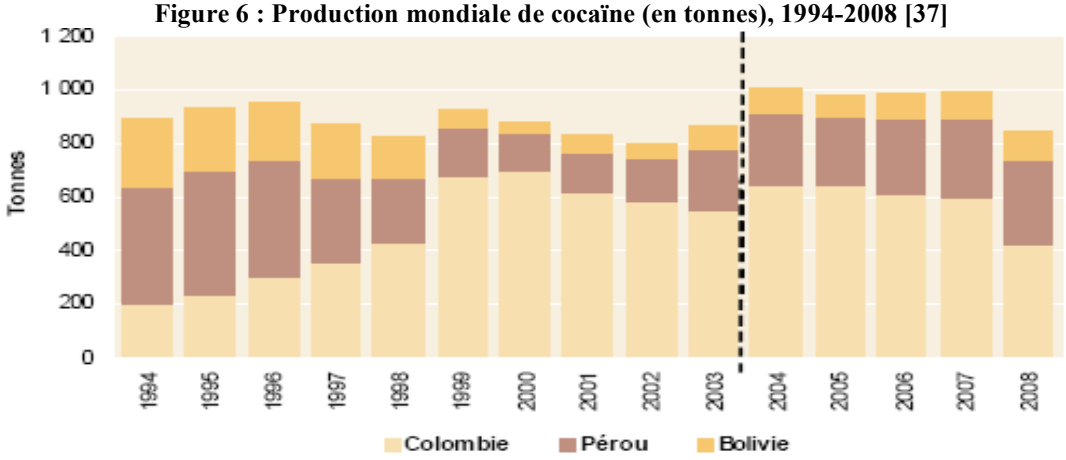


Figure 6 : Production mondiale de cocaïne (en tonnes), 1994-2008 [37]



Malgré de légères augmentations dans l'Etat de Bolivie (6%) et au Pérou (4%), la superficie totale consacrée à la culture du cocaïer a diminué de 8% en 2008, suite à une baisse importante en Colombie (18%). Elle est tombée à 167 600 hectares, près du niveau moyen relevé entre 2002 et 2008 et bien en dessous des niveaux atteints dans les années 1990. Malgré la diminution de cette année, la Colombie reste le plus gros cultivateur de cocaïer avec 81 000 hectares, suivie par le Pérou (56 100 ha) et la Bolivie (30 500 ha).[37]

La production mondiale estimée de cocaïne a baissé de 15% passant de 994 tonnes en 2007 à 845 tonnes en 2008. Cette diminution est due à une forte réduction de la production de cocaïne en Colombie (28%), qui n'a pas été compensée par les augmentations en Bolivie et au Pérou. Les gouvernements colombiens et péruviens incitent les paysans à renoncer à la culture de cocaïers et à se reconvertir dans la culture de produits naturels alternatifs.[23]

b. Acheminement.

La cocaïne produite en Amérique du Sud transite par les Caraïbes, l'Amérique Centrale et le Mexique pour arriver aux Etats-Unis, premier consommateur mondial de cocaïne.

Pour l'Europe, les transports arrivent via les ports de l'Espagne, du Portugal ou encore des Pays-Bas.

En France, la cocaïne est acheminée par avion depuis les Caraïbes et l'Afrique de l'ouest et arrive aux aéroports Charles de Gaulle et Orly.

Les membres guadeloupéens ou martiniquais du réseau sont payés en cocaïne qu'ils transforment en crack pour la revente dans leur département.

Selon l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) l'Afrique de l'ouest est la nouvelle plaque tournante de trafic de cocaïne. Cette région est de plus en plus utilisée pour le trafic de cocaïne et le blanchiment d'argent.

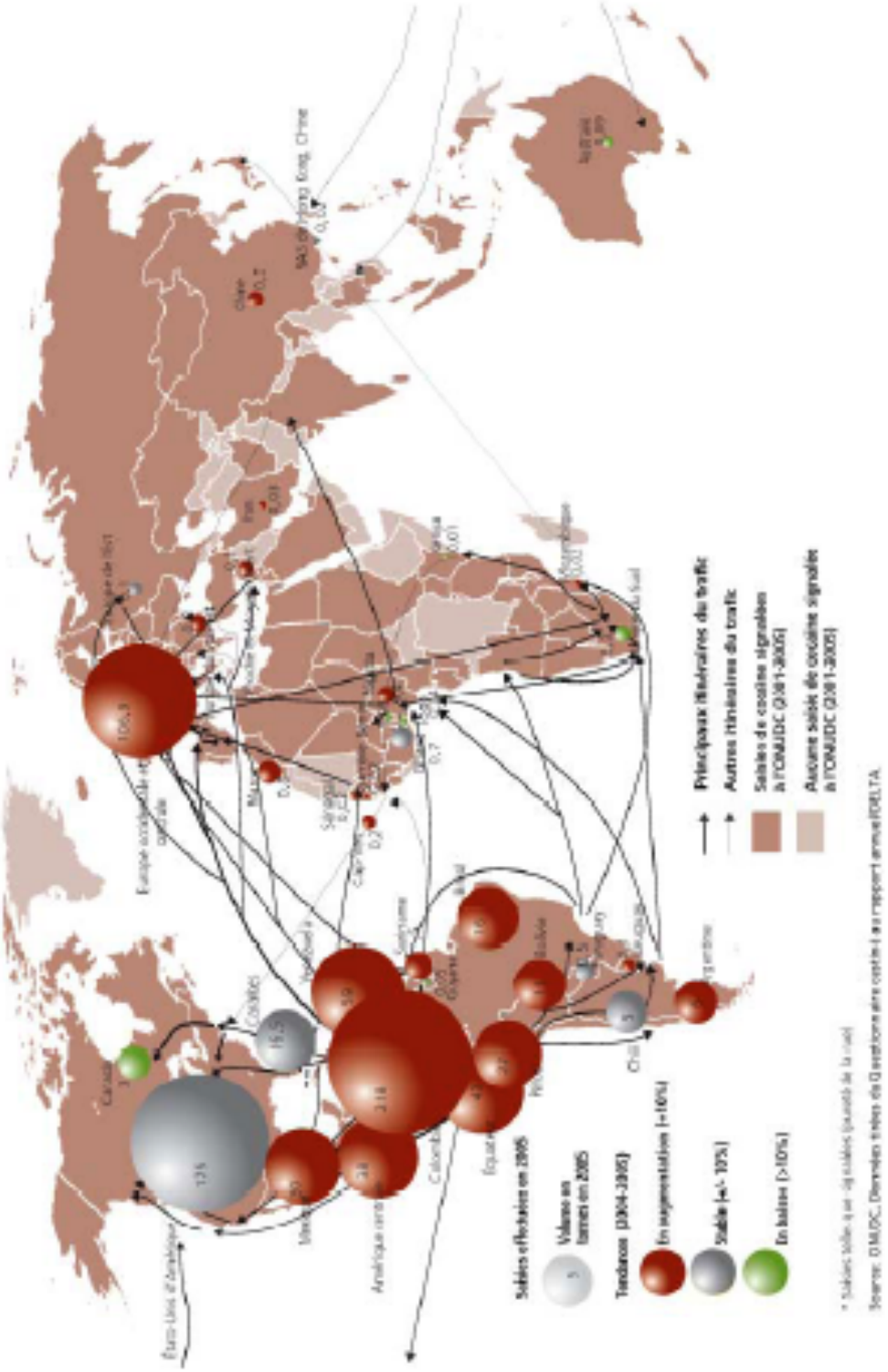
En Afrique, la cocaïne est acheminée le plus souvent à partir du Brésil ou du Venezuela, à bord de cargos, de voiliers ou d'avions bimoteurs. Les cargaisons sont débarquées sur les côtes du Sénégal, de la Guinée Bissau ou du Cap Vert. Chaque année, 240 tonnes de cocaïne transitent dans cette zone pour alimenter l'Europe, soit un tiers de la production américaine.

Il est également important de noter que la cocaïne introduite en Europe par voie aérienne est le plus souvent transportée par des passeurs recrutés localement, qui sont les « mules », les « bouletteux » chargés de transporter la drogue dans leurs entrailles ou leurs valises.

Face à l'arrivée massive de ces mules, la France a mis en place un programme de dépistage rapide des passeurs dans les aéroports de départ via la distribution de tests urinaires ; c'est l'Opération Bouclier. Plus de 500 passeurs ont été arrêtés en 2007 soit deux fois plus qu'en 2000.

En Europe, notamment en France, les trafiquants se servent de leurs fournisseurs nord-africains de cannabis reconvertis dans la cocaïne pour alimenter la demande de consommation.[23]

Figure 7 : Trafic de cocaïne, 2005 d'après le rapport mondial des drogues 2007 [36]



c. Les saisies.

Après cinq années d'expansion, la quantité de cocaïne saisie a fléchi en 2006 et est restée à son niveau le plus bas en 2007 (baisse de 5% sur la période de 2005-2007). Cette évolution correspond à un tassement de la production. En 2008, une baisse importante du trafic vers l'Amérique du Nord, le plus grand marché mondial de cocaïne, a été observée, d'où une rapide augmentation des prix et une diminution de la pureté de la substance. Le Royaume-Uni a également signalé un degré moindre de pureté de la cocaïne en 2008.[37]

Figure 8 : Saisies mondiales de cocaïne, 1987-2007 [37]

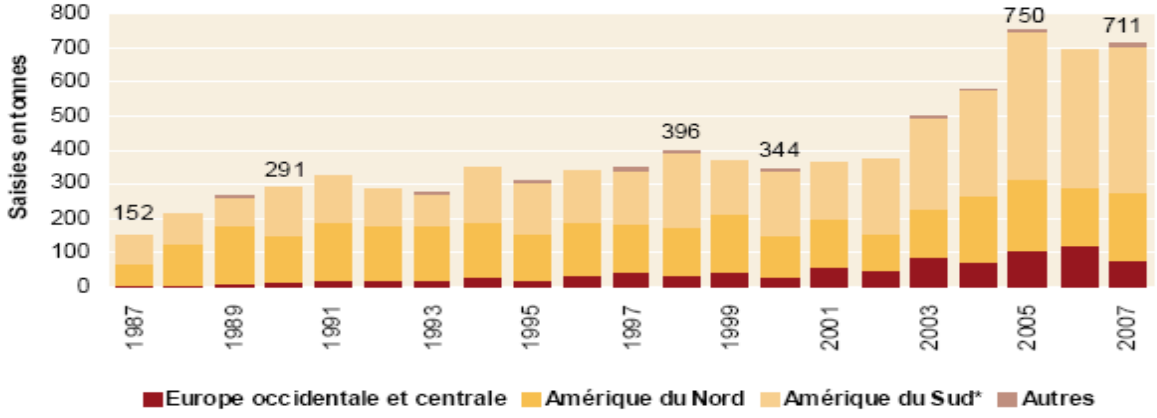
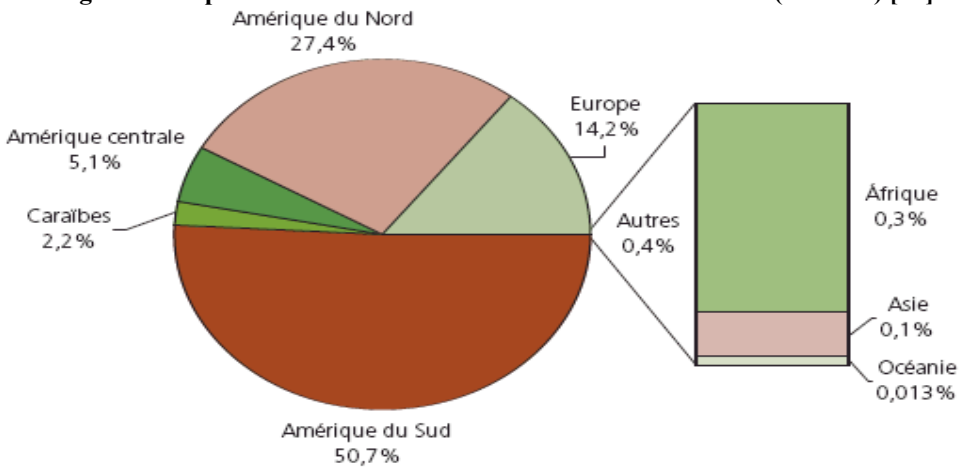


Figure 9 : Répartition des saisies mondiales de cocaïne en 2005 (N=756T) [36]

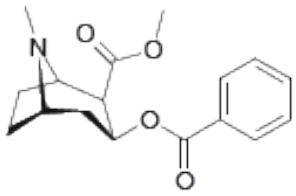


C. Pharmacologie de la cocaïne

1. Propriétés chimiques[4]

La cocaïne a pour formule brute : C17H21NO4

Sa formule développée est la suivante :



Sa masse moléculaire est de 303,3g/mol pour la cocaïne base et de 339g/mol pour le chlorhydrate de cocaïne.

2. Propriétés physiques

- Cocaïne base :

La cocaïne est une base monovalente, fortement alcaline, très peu hydrophile, se présentant sous forme de cristaux ou d'agrégats amorphes, incolores, très amers. La drogue est alors fumée, ce mode de consommation est appelé le free basing.

Figure 10 : Cocaïne sous forme de crack

- Chlorhydrate de cocaïne

Il s'agit d'une poudre blanche constituée de paillettes cristallines très solubles dans l'eau. Ce produit se cristallise avec deux molécules d'eau.

Figure 11 : Poudre de cocaïne

3. Pharmacocinétique

a. L'absorption.[23]

- la voie orale : l'ingestion de cocaïne nécessite une grande quantité de drogue pour obtenir l'effet désiré.
- la voie transmuqueuse : la cocaïne est absorbée au niveau de toutes les muqueuses. La voie nasale est la plus courante.
- la voie parentérale : l'administration par voie intraveineuse est très efficace : la concentration plasmatique est maximale juste après l'injection, puis diminue de moitié après 45 à 90 minutes.
- la voie pulmonaire : l'inhalation des vapeurs de cocaïne base ou crack provoque un effet plus rapide que par voie intraveineuse. La drogue gagne directement le sang artériel au niveau des poumons, transite par le cœur et atteint le cerveau en quelques secondes.

b. Résorption et distribution.

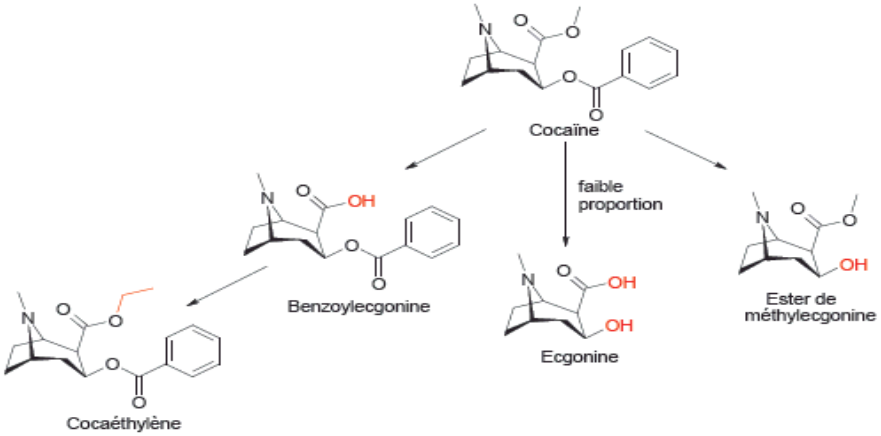
La vitesse et l'efficience de la résorption sanguine de la cocaïne sont variables selon le mode d'administration et la dose utilisée. L'inhalation des vapeurs ou la voie intraveineuse donne une augmentation du taux sanguin en alcaloïde précoce et importante. Le volume de distribution est de 1 à 3 L/kg. La cocaïne diffuse dans tous les tissus de l'organisme et traverse la barrière hémato encéphalique. A dose répétée, elle s'accumule dans le système nerveux central et dans le tissu adipeux du fait de sa liposolubilité.[23]

c. Elimination.

L'élimination urinaire de la cocaïne se fait sous forme inchangée pour 1 à 9%, les métabolites sont retrouvés en proportions variables selon la voie d'entrée. Au bout de 4 heures, la majeure partie de la drogue est éliminée du plasma mais les métabolites peuvent être retrouvés jusqu'à 144 heures après la prise. L'élimination se fait aussi dans les selles et la salive sous forme inchangée.[23]

En cas de consommation concomitante de cocaïne et d'alcool à doses importantes, la benzoylecgonine est estérifiée dans l'organisme pour donner l'ester éthylique de la benzoylecgonine, appelé cocaéthylène, qui a des propriétés semblables à la cocaïne.[45]

Figure 12 : Cocaïne et ses métabolites



4. Pharmacologie cellulaire de la cocaïne

a. Action sur la dopamine et la transmission dopaminergique.

La cocaïne se lie aux transporteurs de la dopamine et par action sur les canaux calciques, bloque la pompe permettant la recapture présynaptique de la dopamine. Ceci a pour conséquence une augmentation de la concentration de la dopamine dans la synapse.

En présence d'un excès de la dopamine dans la fente synaptique, les récepteurs post synaptiques sont activés plus intensément et la transmission dopaminergique en serait amplifiée. De plus, le manque de dopamine dans le neurone présynaptique augmente sa synthèse et sa libération.

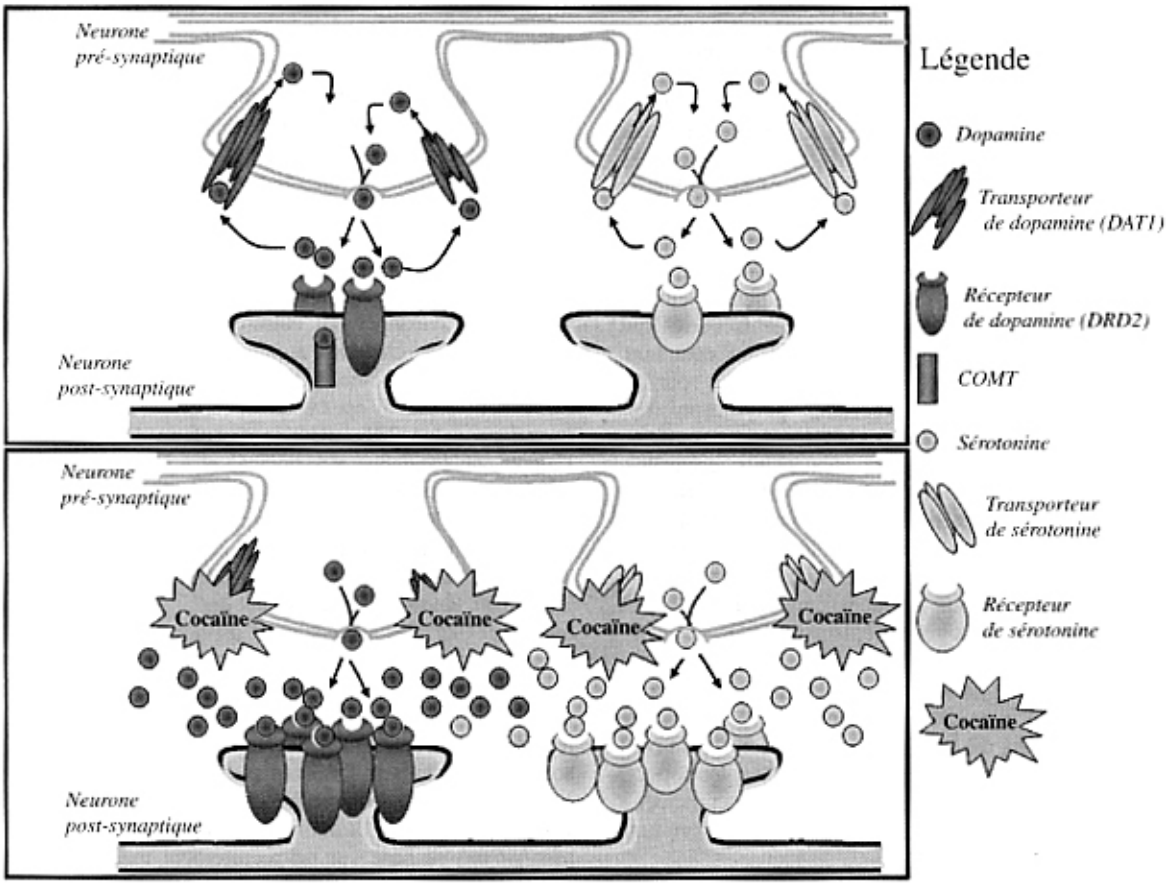
La cocaïne agirait comme un agoniste dopaminergique.[4]

En cas de consommation ponctuelle ou à faible dose de cocaïne, la conséquence à court terme est de potentialiser l'activité de la dopamine en inhibant sa recapture, en accroissant sa synthèse et en désensibilisant les récepteurs postsynaptiques.

C'est le phénomène de « down régulation » qui vise à diminuer le nombre de récepteurs du fait de l'accroissement de la concentration synaptique de dopamine. Ceci est responsable de l'effet stimulant et euphorisant de la drogue.

Une administration chronique ou à forte dose induit en revanche une « up regulation » postsynaptique qui vise à compenser le déficit en stimulation dopaminergique lorsque la synthèse ne compense plus la consommation. A terme, il y aura une déplétion du stock dopaminergique et épuisement de l'activité dopaminergique. Ceci explique l'état de dysphorie.[23]

Figure 13 : Action de la cocaïne sur la dopamine [23]

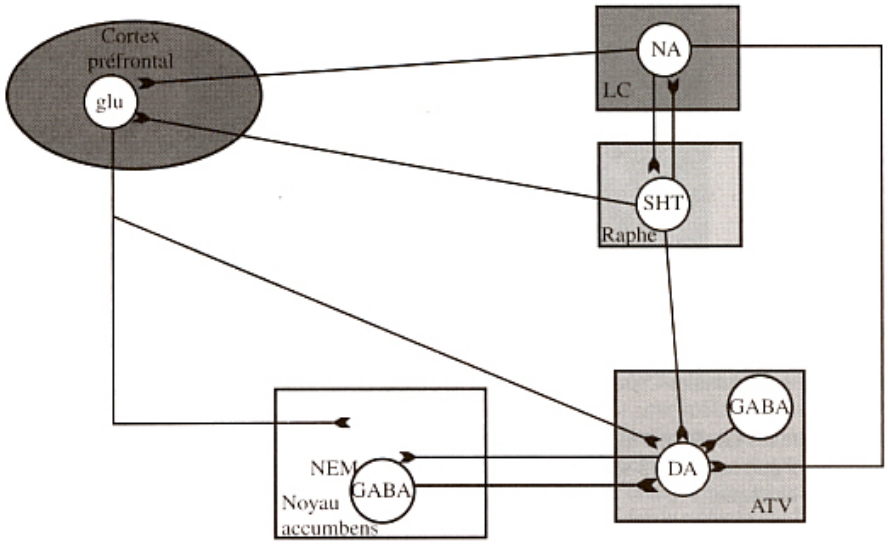


EFFET DE LA COCAÏNE SUR LA NEUROTRANSMISSION CÉRÉBRALE.

a. La dopamine et la sérotonine sont libérées par le neurone pré-synaptique ou recapturées, respectivement, par le transporteur de la dopamine (DAT1) et le transporteur de la sérotonine. Les récepteurs de la dopamine (DRD2) et de la sérotonine fixent spécifiquement leur neurotransmetteur. **b.** La présence de cocaïne bloque la recapture de dopamine et de sérotonine au niveau de leurs transporteurs pré-synaptiques et entraîne une accumulation de neurotransmetteurs qui augmentent leur action dans le circuit de récompense du cerveau.

Toutes les substances psychoactives agissent directement ou indirectement sur les mêmes réseaux du système nerveux central, appelés faisceau du plaisir ou de la récompense ou encore le système mésolimbique. Ce système est essentiellement formé par des neurones dopaminergiques dont les corps cellulaires sont situés dans l'aire tegmentale ventrale et leurs axones projettent vers le noyau accumbens, le cortex frontal et l'amygdale. Ces neurones jouent un rôle important dans les aspects psychiques de la dépendance et l'envie irrépressible de consommer la drogue.

Figure 14 : Structures cérébrales impliquées dans la dépendance à la cocaïne [23]



PRINCIPALES STRUCTURES CÉRÉBRALES IMPLIQUÉES DANS LA DÉPENDANCE À LA COCAÏNE. L'aire tegmentale ventrale (ATV) projette ses neurones dopaminergiques (DA) vers le noyau accumbens en faisant contact au niveau de la tige de l'épine dendritique du neurone épineux moyen (NEM). La tête de l'épine dendritique reçoit les afférences glutamatergiques (glu) du cortex préfrontal. Ces dernières sont régulées par les neurones noradrénergiques (NA) du locus coeruleus (LC) et sérotoninergiques (5-HT) du raphé. Quant aux neurones dopaminergiques de l'ATV, ils sont régulés par des interneurones GABA, les NEM, les afférences glutamatergiques du cortex préfrontal et les afférences du LC et du raphé. Pour des raisons de simplification, l'hypothalamus latéral n'est pas figuré sur ce schéma.

b. <u>Action sur d'autres neurotransmetteurs</u>

- action sur la noradrénaline

La noradrénaline est un neurotransmetteur du système sympathique de la famille des catécholamines. Il joue un rôle dans la genèse de certains état affectifs, tels que la joie, la haine, l'amour ou la tristesse.

La cocaïne agit aussi comme un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, ce qui conduira à une augmentation de la concentration de ce neurotransmetteur dans la fente synaptique et à une augmentation de sa synthèse. [4]

- la sérotonine

La cocaïne bloque la recapture de la sérotonine, cependant, la synthèse de la sérotonine diminue en raison d'un rétrocontrôle négatif lié à l'augmentation de la concentration synaptique en sérotonine. Les neurones sérotoninergiques entretiennent un tonus inhibiteur sur les neurones dopaminergiques. La levée de l'inhibition entraînerait une amplification de l'effet euphorisant.[4]

Les deux systèmes noradrénergique et sérotoninergique se régulent normalement. Cependant, suite à l'administration répétée de psychostimulants, ces deux systèmes sont découplés et ceci conduit à une hyperactivité des neurones noradrénergiques et sérotoninergiques au niveau cortical. Ce découplage perdure après la dernière administration et pourrait être à l'origine des phénomènes de sensibilisation comportementale c'est-à-dire que la réponse à une nouvelle consommation de drogue est accentuée.

La libération importante dans le cortex de sérotonine et de noradrénaline peut stimuler les cellules pyramidales glutamatergiques qui peuvent alors exciter les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et les neurones GABAergiques du noyau accumbens.

- le glutamate

La cocaïne utilisée de façon aiguë ou chronique augmente la concentration de glutamate dans le noyau accumbens. Ceci est associé au renforcement de la cocaïne et aux effets moteurs de la cocaïne.

- le système GABAergique de l'aire tegmentale ventrale

Les neurones dopaminergiques constituant le système mésolimbique sont sous l'influence excitatrice des neurones glutamatergiques et sous l'influence inhibitrice des interneurones GABAergiques présents dans l'aire tegmentale ventrale.[16]

Le GABA étant le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau, il joue un rôle important dans la modulation de nombreux mécanismes physiologiques et psychologiques.

c. Effet anesthésique

Après une stimulation nerveuse, la propagation du potentiel d'action modifie de proche en proche la perméabilité de la membrane axonale aux ions sodium et potassium.

La cocaïne bloque le transfert des ions sodium à travers la membrane axonale d'où une interruption de la conduction électrique et l'arrêt de la transmission de l'information nerveuse. Cette activité est de courte durée et réversible.[4]

5. Psychopharmacologie

La cocaïne et ses dérivés sont donc de puissants inhibiteurs de la recapture de la dopamine. C'est le blocage présynaptique qui est à l'origine de l'accumulation de la dopamine, directement inductrice des manifestations neuropsychiques de l'intoxication aiguë type euphorie, réduction des sensations de fatigue, insomnie, hypervigilance et hyperacuité mentale. Certains auteurs ont qualifié cet état de « tsunami cérébral ».[23]

En revanche, les effets à long terme sont dus à d'autres mécanismes au niveau des récepteurs. En cas de dépendance, il se produit une désensibilisation des récepteurs dopaminergiques. Ainsi, après un certain nombre d'épisodes d'intoxications aiguës et

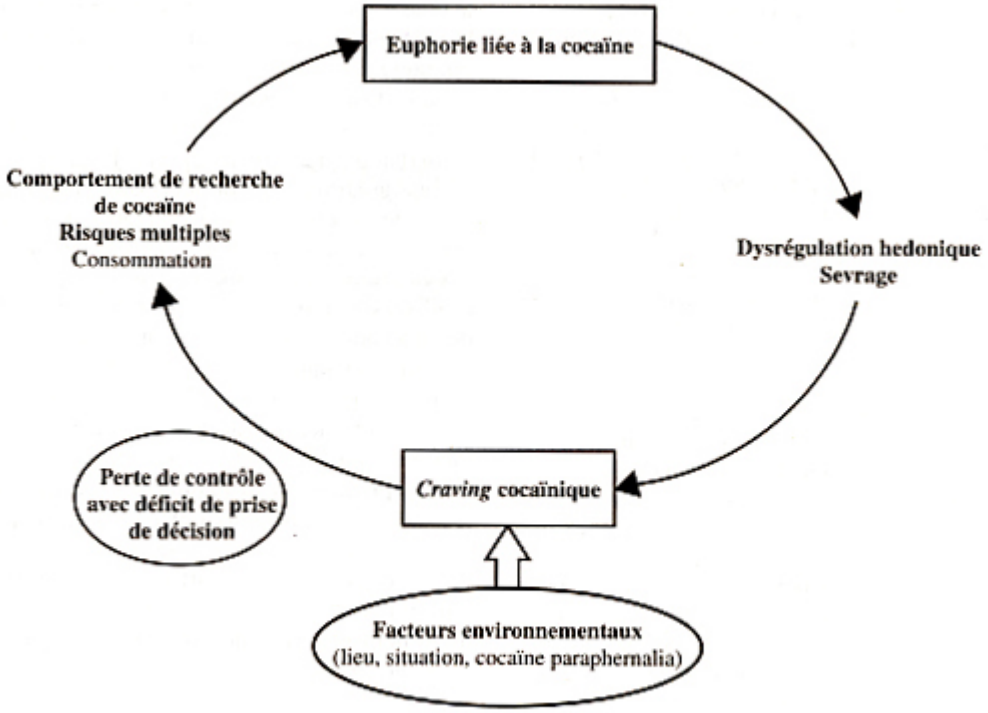
d'abstinences, ces récepteurs dopaminergiques sont responsables d'un syndrome de sevrage psychique très pénible que l'on classe en trois phases :

• Le crash : il s'agit du vécu de chute après l'euphorie. L'humeur et l'énergie chutent brutalement et ce phénomène s'accompagne de réactions dépressives, de troubles anxieux et de réapparition de l'appétence à la drogue. En quelques heures, l'appétence à la drogue diminue et laisse place à un épuisement et une envie irrépressible de dormir.

• Débute ensuite la seconde phase du sevrage qui correspond à une longue période de dysphorie avec démotivation et retour de l'appétence cocaïnique.

• La dernière phase est marquée par la disparition de la dysphorie mais en revanche, l'appétence cocaïnique persiste de façon intermittente et conditionnée pendant des mois, voire des années.

Figure 15 : Cycle addictif de la cocaïne



LE CYCLE ADDICTIF DE LA COCAÏNE (Adaptation KARILA L. d'après DACKIS C. New treatments for cocaïne abuse. Drug discovery today. Therapeutics strategies vol 2, 2005 ; *1* : 79-85.).

D. Complications liées à la consommation de la cocaïne

1. Complications somatiques

a. Toxicité cardiovasculaire

- Troubles du rythme cardiaque et de la conduction.

L'usage de la cocaïne peut être à l'origine de troubles du rythme et de la conduction auriculo-ventriculaire.

- Cardiopathies ischémiques.

Les mécanismes des cardiopathies ischémiques sont multiples et intriqués : augmentation des besoins en oxygène du fait de la tachycardie, augmentation de la pression artérielle et action inotrope positive de la cocaïne d'une part et diminution des apports en oxygène en raison de la vasoconstriction artérielle épicardique d'autre part. Ceci implique que tout accident cardiaque chez un sujet jeune sans antécédent cardiaque doit faire rechercher une consommation de cocaïne.

- Dysfonction ventriculaire gauche.

L'usage chronique de la cocaïne favorise l'apparition d'une hypertrophie ventriculaire gauche avec diminution de la fonction systolique et de sa fraction d'éjection. Le mécanisme est cependant mal connu.

- Endocardites

La consommation chronique de cocaïne est souvent liée à l'apparition d'endocardite. Ceci s'expliquerait par la tachycardie associée à l'hypertension artérielle qui induiraient des valvulopathies et favoriseraient les greffes microbiennes à partir des impuretés sniffées.

- Dissection aortique
- Anévrysme des coronaires.[23][40][14]

b. Complications neurologiques

La vasoconstriction, l'hypertension artérielle, l'effet dopaminergique et adrénergique de la cocaïne favorisent le vasospasme cérébral. Les céphalées sont des manifestations très fréquentes. Des accidents vasculaires cérébraux ont également été rapportés.

On observe aussi une diminution du seuil épileptogène en raison d'une désynchronisation de l'activité générale électrique du cerveau.[40]

c. Toxicité respiratoire

Ces manifestations sont rares en cas de consommation intraveineuse ou par voie intranasale mais sont très fréquentes en cas de consommation de crack.

Les manifestations minimales sont la toux, les sibilants ou encore les hémoptysies.

On observe également des pneumothorax, des pneumomédiastins, des hémorragies alvéolaires, des hypertensions artérielles pulmonaires.[23][40]

d. Manifestations ORL

Elles sont quasi constantes en cas d'usage intranasal de cocaïne. La puissante vasoconstriction et les microtraumatismes induits par les cristaux de cocaïne sont responsables de lésions de la cloison nasale et de saignements et en cas d'utilisation prolongée, d'ulcérations et de nécroses.

Un cas de perte aiguë bilatérale de l'audition impliquant la cochlée, d'évolution favorable sous corticoïdes, a été décrit après une utilisation intraveineuse de cocaïne.[44]

e. Overdoses et décès dus à la consommation de cocaïne

Les principales causes de décès sont les infarctus du myocarde, les troubles graves de la conduction myocardique, les accidents vasculaires cérébraux, les convulsions, les complications respiratoires, les insuffisances rénales aiguës, les ruptures accidentelles de sachets de cocaïne dans le tube digestif.

f. Manifestation hépatique

Le risque d'hépatite infectieuse est élevé en cas de consommation intraveineuse de cocaïne.

g. Manifestations sur la sexualité

Dans un premier temps, la cocaïne est à l'origine d'une augmentation de la libido et est perçue comme un stupéfiant permettant d'améliorer les performances sexuelles. En cas de consommation chronique, la cocaïne est responsable d'une impuissance ou d'anorgasmie.[23]

h. Cocaïne et grossesse

L'usage de la cocaïne pendant la grossesse est à l'origine de nombreuses complications :

- avortement spontané, notamment lors d'usage au premier trimestre
- placenta praevia
- hématome rétroplacentaire en raison de l'hypertension et de l'augmentation de la contractilité utérine induite par la cocaïne
- prématurité

i. Manifestations cutanées [12][13][22]

Les manifestations cutanées sont par exemple : des fasciites nécrosantes, souvent après des injections sous cutanées ; des ulcérations nécrosantes ; des hyperpigmentations au niveau des sites d'injection ; des cicatrices ; un livedo nécrotique après des injections intraartérielles accidentelles.

Figure 16 : Hyperpigmentation au niveau du site d'injection

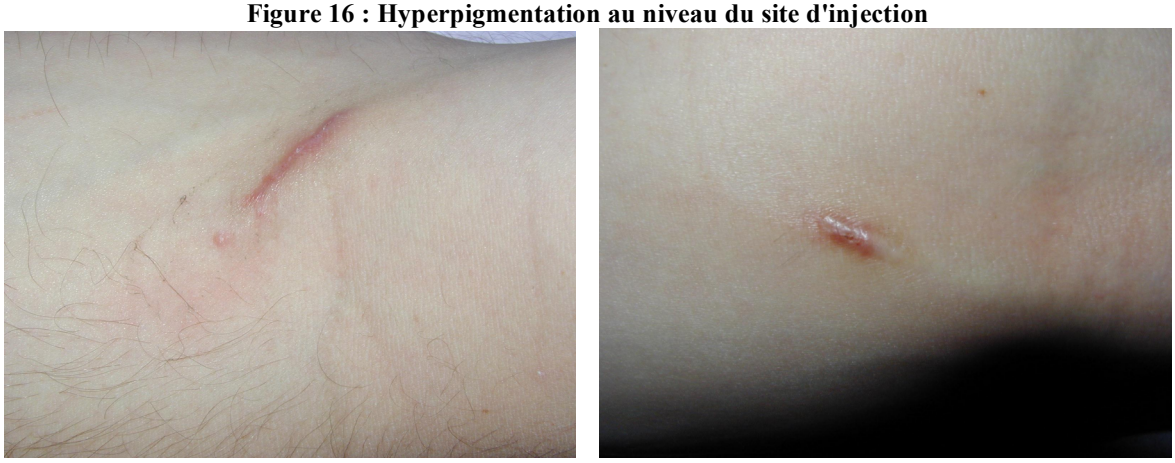


Figure 17 : Nécrose aux sites d'injection

j. Autres manifestations

D'autres manifestations ont été rapportées : CIVD, rhabdomyolyse, insuffisance rénale avec oligurie conduisant à une fibrillation ventriculaire en raison d'une hyperkaliémie.[32]. Une augmentation du taux de cortisol après utilisation intraveineuse de cocaïne est également décrite, en raison d'une activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire [3]. A

noter également qu'un taux élevé de cortisol chez des patients dépendants de la cocaïne peut causer des troubles de la mémoire et de l'apprentissage.[15]

Une manifestation particulière a été remarquée : des anémies ferriprives sans étiologie évidente [34][33], ont été rapportées dans la littérature. Ce point fait l'objet de notre travail personnel.

2. Manifestations psychiques

a. A court terme

La cocaïne est un puissant psychostimulant, on observe le plus souvent une excitation psychomotrice. En cas d'usage occasionnel, les individus rapportent un état d'euphorie (effet high), une sensation de bien être, une facilité relationnelle, une sensation d'amélioration des performances notamment avec une amélioration de la force musculaire.

b. Déficit cognitif à long terme

Les altérations cognitives les plus importantes sont celles qui touchent les capacités attentionnelles et ses composantes, comme l'attention soutenue, l'attention partagée et l'attention focale. Ces fonctions sont nécessaires pour la réalisation des tests explorant la mémoire, le langage et les fonctions exécutives.

Les altérations de la mémoire visuelle et de la mémoire de travail sont variables. A noter que les performances motrices sont peu touchées.

E. Les complications liées à l'injection intraveineuse

1. Matériel nécessaire à l'injection et complications liées à ce matériel [13]

En dehors des seringues et des aiguilles, l'injection intraveineuse nécessite un petit matériel pour la préparation à l'injection :

- cuillère ou récipient pour mélanger les drogues. Ces récipients ne doivent jamais être réutilisés en raison du risque de transmission virale.
- de l'eau
- des tampons d'alcool
- des filtres : utilisés pour minimiser les risques d'injection de particules non dissoutes. Ces filtres sont très souvent conservés après l'injection car ils contiennent plus de 15% du produit initial et sont alors réutilisés .Ceci contribue alors à la diffusion virale et bactérienne. Ils peuvent aussi entrer en contact avec de nombreuses aiguilles si plusieurs injecteurs les utilisent. Il est important de noter que des fibres perdues peuvent être injectées et envoyées dans la circulation.
- une surface de préparation
- un acidifiant : pour une meilleure dissolution des sels basiques (héroïne brune ou crack). Il n'est pas nécessaire pour l'injection de la cocaïne ou de l'amphétamine. Un jus de citron déjà ouvert et réutilisé peut être à l'origine de candidoses invasives ou d'endocardites fongiques ou bactériennes.
- des garrots. Un risque de nécrose est toujours présent si le garrot est utilisé trop longtemps.
- un briquet, un cutter

Figure 18 : Stéribox et son contenu

2. Préparation de la cocaïne pour l'injection intraveineuse et risques spécifiques liés à la cocaïne

La préparation de la cocaïne est similaire à celle de l'héroïne, mais elle n'a pas besoin d'être chauffée ou acidifiée pour être dissoute. Il est juste nécessaire de la mélanger à l'eau.[13]

Elle sera bien sûr aspirée à la seringue à travers un filtre.

Par contre, pour l'injection du crack, un acidifiant est nécessaire.

La cocaïne est un puissant psychostimulant, ceci peut expliquer que le jugement du consommateur de la drogue est altéré.

L'effet de la cocaïne en utilisation intraveineuse est très court. Sa durée est évaluée de quelques minutes et au grand maximum, une heure. Ceci signifie que l'injection sera plus fréquente chez celui qui utilise la cocaïne comme drogue principale.

De plus, comme la cocaïne est un anesthésiant, la douleur n'est que peu ressentie au point d'injection, ce qui favoriserait les blessures. A ceci s'ajoute l'effet vasoconstricteur de la cocaïne qui serait à l'origine de plaies plus difficilement cicatrisables.

Il est important de noter que les injections de cocaïne sont compulsives et nombreuses.

3. Complications locales des injections intraveineuses de cocaïne [13][12]

a. La veine bloquée

Les veines peuvent se bloquer temporairement en raison de blessure ou d'une irritation prolongée, en raison d'un gonflement de la structure interne.

Une obstruction permanente (sclérose) peut être causée par une pratique à long terme de l'injection, d'injections répétées notamment par des aiguilles émoussées, une mauvaise technique d'injection, des injections de substances irritantes pour les veines.

Les petites veines peuvent se boucher en cas d'aspirations trop fréquentes (tirette) avec la seringue.

b. Développement d'une circulation collatérale

Une circulation collatérale peut apparaître si les veines sont obstruées. Cependant, ce système parallèle ne doit pas être utilisé car se sont souvent des petites veines engorgées par la nécessité de porter plus de sang. Elles sont donc soumises à une plus grande pression que la normale et y injecter entraînera plus de risque de dommage. Après quelques injections dans ces veines, elles ne sont plus perméables.

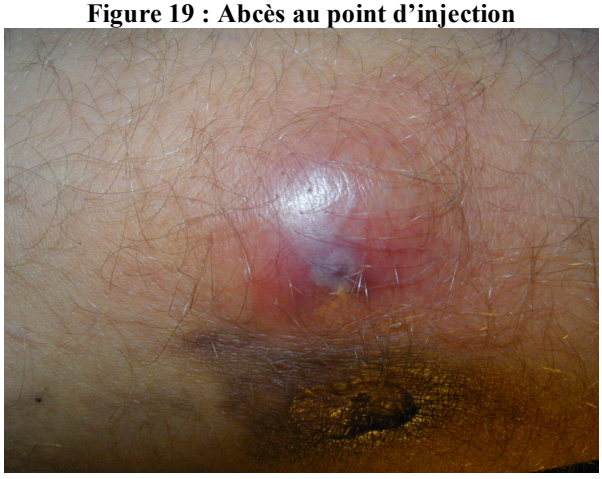
c. Thrombose veineuse profonde

Un agglomérat de fibrine et de plaquettes sera à l'origine de cette thrombose veineuse profonde, avec toujours un risque de passage dans la circulation systémique et d'embolie pulmonaire.

d. Les conséquences à long terme d'une veine obstruée

- les ulcères : soit directement au point d'injection avec blessure ou après que les veines aient été endommagées.
- l'abcès : une accumulation de pus qui se forme au détriment des tissus environnants qui seront détruits ou refoulés. De nombreuses bactéries peuvent en être la cause et cet abcès s'accompagne souvent de phénomènes inflammatoires.
- la cellulite
- la gangrène : elle peut être désastreuse en entraînant la perte d'un membre.

Figure 19 : Abcès au point d'injection



e. Le shoot raté

Un « shoot raté » décrit le gonflement qui se manifeste autour du site d'injection pendant ou immédiatement après l'injection.

La solution injectée dans les tissus autour de la veine en est le plus souvent la cause : parce que l'aiguille n'a pas pénétré la veine correctement ou parce qu'elle l'a pénétrée mais en est ressortie, ou parce que la veine s'est rompue en raison d'une pression excessive.

f. L'abcès stérile

Un abcès stérile se forme après injection de substance irritante. Il disparaîtra sans traitement mais un granulome peut alors se former.

4. Complications systémiques des injections intraveineuses de cocaïne [13][12]

a. L'intoxication

La toxicité liée à la cocaïne se manifeste surtout par les complications cardiovasculaires.

Les symptômes d'une surdose sont les suivants : anxiété, difficultés respiratoires, dilatation pupillaire, hypertension artérielle et palpitations, tremblement, convulsions, céphalées.

Les convulsions peuvent provoquer des arrêts respiratoires.

b. Transmissions virales

Comme pour toute consommation de drogue par voie intraveineuse, la transmission des hépatites B et C ainsi que du VIH reste importante.

c. L'embolie pulmonaire

Elle est la conséquence des thromboses veineuses profondes.

d. Les septicémies

Les bactéries les plus fréquemment rencontrées sont *Staphyloccocus aureus* et *Escherichia coli.* Elles sont dues aux injections dans des mauvaises conditions d'hygiène.

e. Les endocardites infectieuses

L'endocardite infectieuse est responsable de 5 à 10% des décès.

Staphylocoque aureus est le germe le plus fréquemment rencontré.

f. La « poussière »

Il s'agit d'une infection systémique de faible intensité, liée à l'injection de germes morts ou alors en quantité non pathogène dont le plus fréquent est *Candida albicans*.

Les injecteurs décrivent une sensation de malaise après l'injection avec frissons, céphalées et sudation. Les signes durent 3 à 4 heures et ne présentent pas de complications engageant le pronostic vital.

Les pratiques qui sont à l'origine de la « poussière » sont le plus souvent : l'utilisation d'eau non stérile, la réutilisation ou le partage des filtres ou un manque d'hygiène lors de la préparation de l'injection.

III. Cocaïne et hémostase

A. Cocaïne et effet pro agrégant plaquettaire

La cocaïne a été souvent associée à des phénomènes de thrombose, à la fois sur les artères coronaires mais aussi périphériques, en raison d'un effet important des catécholamines. De nombreuses études montrent que la cocaïne pourrait également jouer un rôle dans l'activation et l'agrégation plaquettaire dont les mécanismes sont complexes et nombreux.

- D'après Kugelmass *et al.*[26], la cocaïne peut induire l'activation plaquettaire et être à l'origine de phénomènes thrombotiques.

- Une autre étude par Arthur *et al.*[43] démontre que la cocaïne peut induire une crise érythrocytaire transitoire, ce qui augmenterait la viscosité sanguine et maintiendrait une oxygénation suffisante pendant la vasoconstriction. Une augmentation du Facteur de Willebrandt peut déclencher alors l'activation, l'agrégation plaquettaire et être à l'origine de thrombose.

- Wilbert-Lampen *et al*. [48] proposent une étude concernant l'action de la cocaïne sur l'endothéline. Les résultats suggèrent que la cocaïne augmente la libération de l'endothéline 1 à la fois in vivo et in vitro, ce qui faciliterait le vasospasme. La cocaïne semble être un stimulateur exogène des récepteurs sigma endothéliaux.

- Kosten *et al*.[25] étudient l'hypoperfusion cérébrale et les anomalies plaquettaires chez le consommateur de cocaïne et démontrent que les régions cérébrales les plus

hypoperfusées sont liées aux régions où il existe un nombre important de plaquettes agrégées.

Toutes ces études démontrent que la cocaïne a un effet pro agrégant plaquettaire, rôle dans les phénomènes thrombotiques à l'origine de nombreux effets toxiques de la drogue.

B. Cocaïne et thrombopénie

La littérature rapporte des cas de thrombopénies sévères suite à une utilisation de cocaïne par voie inhalée ou par injection intraveineuse[7][29][39]. Certains patients, en raison de thrombopénie sévère, ont présenté des hémorragies des muqueuses ou intracérébrales. Le traitement par injection de gammaglobulines ou de corticoïdes a été efficace. L'hypothèse d'anticorps antiplaquettes a été émise comme explication de ces thrombopénies aiguës, sévères et transitoires.

Un cas de thrombopénie chez la femme enceinte a été rapporté dans la littérature [1]. Abramowicz *et al*. suggèrent que l'excès de catécholamines peut être à l'origine d'une activation et d'une destruction plaquettaires. Une seconde hypothèse met en cause un effet direct de la cocaïne sur la moelle osseuse ou encore l'induction d'anticorps spécifiques. Ces cas cliniques permettent d'apporter une hypothèse étiologique des hémorragies chez les injecteurs de cocaïne.

C. Cocaïne et effet anti-agrégant plaquettaire

Heesch *et al*. [20]ont étudié l'effet de la cocaïne et de ses métabolites in vitro sur l'agrégation plaquettaire. La cocaïne est souvent associée à des phénomènes thrombotiques, notamment à des accidents cardiologiques. Cependant, des phénomènes hémorragiques semblent également être liés à la consommation de cocaïne.

Dans cette étude, Heesch *et al*. vont mesurer les effets agrégants de la cocaïne et de ses métabolites sur les plaquettes de volontaires sains.

Les résultats montrent qu'il existe une inhibition par la cocaïne de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et l'acide arachidonique in vitro, mais qui n'est pas retrouvée avec les métabolites de la cocaïne. Ceci sous-tend l'idée que la cocaïne, à certaines concentrations, peut être à l'origine de phénomènes hémorragiques.

IV. Anémie et cocaïne

La littérature actuelle nous propose peu de documents traitant à la fois des anémies et de la cocaïne. Nous détaillerons ici quelques rares cas retrouvés dans la littérature d'anémie après consommation de cocaïne par une autre voie que l'injection.
Les anémies causées par les infections VIH suite à des injections intraveineuses de cocaïne et à la prise en charge du VIH ne seront pas détaillées dans ce travail.

A. Anémie sévère par hémorragie alvéolaire

Gallou *et al*.[17] rapportent un cas d'anémie sévère, normochrome, normocytaire à 6,4g/dL chez un jeune patient de 18 ans dans un contexte de dyspnée et d'hémoptysie après consommation de cocaïne par voie inhalée. Le patient inhalait de la cocaïne au moins deux fois par mois depuis deux ans. Le diagnostic de syndrome hémorragique pulmonaire a été établi au lavage bronchoalvéolaire et ceci est à l'origine de l'anémie retrouvée chez ce patient. Aucune autre cause que l'inhalation de cocaïne n'a pu être démontrée dans ce cas précis.

Gilbert *et al*.[18] rapportent un autre cas d'anémie sévère chez un patient de 26 ans après inhalation de cocaïne. Le patient présentait une anémie à 5,6 g/dL à son admission. Il a reçu une transfusion de 2 culots globulaires et l'hémoglobine de contrôle est de 8,2 g/dL. Après normalisation des résultats biologiques, le patient est sorti de l'hôpital, mais a été réadmis 10 jours plus tard pour récidive d'hémorragie alvéolaire et anémie à 6,1g/dL.
Dans ce deuxième cas, le mécanisme de l'anémie est également une hémorragie alvéolaire suite à une utilisation de cocaïne par voie inhalée. La biopsie pulmonaire retrouve des lésions compatibles avec cette consommation inhalée de cocaïne notamment de nombreux

macrophages pigmentés PERLS positifs dans les espaces aériens ainsi que de nombreuses hématies. Les septa alvéolaires sont légèrement épaissis et l'épithélium alvéolaire est fréquemment hyperplasique.

B. Anémie sévère par insuffisance rénale, anémie hémolytique et thrombopénie

Un cas d'anémie sévère est rapporté dans la littérature par Volcy *et al*.[47] chez une patiente de 38 ans qui s'est présentée à l'hôpital avec une asthénie, des épistaxis.

Le bilan retrouve une anémie à 4,4g/dL, une thrombopénie à 120000/mm3 qui a diminué jusque 5000 et une insuffisance rénale sévère ayant conduit à une biopsie percutanée rénale.

L'anamnèse retrouve la consommation de crack au cours de la semaine.

L'association chez cette patiente d'une anémie hémolytique, d'une insuffisance rénale aiguë, d'une thrombopénie et d'une altération des fonctions supérieures suggère un purpura thrombotique thrombocytopénique. Dans ce cas précis, le mécanisme de l'anémie est hémolytique.

C. Anémie ferriprive chez des enfants ayant eu une exposition prénatale à la cocaïne

Une étude longitudinale sur les taux de carence en fer et d'anémie ferriprive parmi des enfants âgés de deux et quatre ans, exposés ou non à la cocaïne en prénatal et les liens avec leur développement neurologique a été réalisée par Nelson *et al*.[34]

Cette étude est intéressante puisqu'elle retrouve une différence significative de taux d'anémie ferriprive chez les enfants âgés de quatre ans ayant été exposés en prénatal à la cocaïne comparativement aux enfants non exposés mais ne retrouve pas de différence

significative chez les enfants de 2 ans. Cette étude montre une différence significative sur le plan du développement moteur chez les enfants âgés de 2 ans ayant une anémie ferriprive comparativement aux enfants non anémiques.

Cette étude a pour but de montrer l'importance du suivi des enfants présentant une anémie ferriprive et de surveiller leur développement psychomoteur. Les mécanismes d'anémie n'ont pas été détaillés dans l'étude.

D. Anémie chez les toxicomanes

Une étude sur 215 patients a été réalisée au Texas, à Houston par Montoya *et al* [33].

Celle-ci permet de comparer les numérations formules sanguines chez des toxicomanes injecteurs de drogues sans précision (149 individus) et non injecteurs (66 fumeurs de crack) et retrouve une anémie commune à tous les consommateurs de drogues.

L'étude propose l'infection à VIH comme étiologie aux anémies ; chez les hommes, cette corrélation est retrouvée, mais pas chez les femmes.

E. Anémie et cocaïne injectée

Aucun cas dans la littérature concernant des anémies ferriprives causées par des injections itératives de cocaïne n'a été rapporté.

V. Dossiers patients : un cas certain, un cas probable et six entretiens libres avec des patients

A. Objectif de l'étude

Il existe de nombreux effets secondaires suite à la consommation de cocaïne décrits dans la littérature. Le but de cette étude est de mettre en avant un effet non décrit : les anémies ferriprives secondaires aux injections répétées de cocaïne et d'essayer d'en comprendre le mécanisme grâce à des témoignages.

Connaître cet effet néfaste de la cocaïne injectée permettrait à tout médecin, généraliste ou autre (urgentiste, interniste, gastro-entérologue…) de gagner du temps dans la prise en charge globale d'un patient cocaïnomane.

En effet tout généraliste pourrait effectuer un bilan sanguin chez son patient cocaïnomane pour détecter rapidement une anémie ferriprive et la traiter.

Inversement, tout patient avec une anémie grave ferriprive dont le bilan digestif est négatif devrait faire évoquer une consommation de cocaïne par voie injectable et ceci permettrait une prise en charge appropriée de sa toxicomanie.

B. Méthode et outils

1. <u>Population recrutée et outils</u>

Le docteur Bronner, lors de son exercice médical, a fait réaliser un bilan sanguin chez un patient toxicomane très asthénique. On notera que cette démarche de prise de sang est souvent difficile chez les patients injecteurs par crainte de difficultés techniques. Celle-ci a mis en évidence une anémie ferriprive. Devant le bilan étiologique classique négatif, en

discutant et en écoutant son patient, le Dr Bronner émet l'hypothèse d'une déplétion sanguine suite à des injections répétées de cocaïne.

Cette première hypothèse a été élargie à une deuxième situation a priori comparable. En effet, un autre patient avait présenté une anémie sévère dont le bilan hospitalier avait été négatif. Pour ce patient, dont l'injection de cocaïne était connue du médecin, le Dr Bronner n'a pu formellement attribuer l'anémie aux injections itératives de cocaïne car le patient avait été perdu de vue.

Nous avons donc décidé d'utiliser les dossiers médicaux (dossiers chez les généralistes, résultats de prises de sang, dossiers d'hospitalisation) des deux patients et le témoignage de celui qui continue à être suivi dans le cabinet médical.

Par ailleurs, il nous a semblé, après quelques sondages auprès des patients, qu'il serait utile de solliciter différents patients du cabinet pour apporter leur témoignage à cette thèse.

Nous avons ainsi recueilli six témoignages de patients qui ont consommé ou consomment toujours de la cocaïne par voie injectable.

2. Méthode

a. Recueil des dossiers médicaux.

Pour tous les dossiers utilisés, le secret médical a été strictement respecté.

Les dossiers médicaux des patients du cabinet de la Bruche ont été obtenus par l'intermédiaire du Dr Bronner.

Pour les dossiers d'hospitalisation du patient ayant apporté son témoignage et ayant eu une anémie avérée, un accord écrit au préalable a été demandé au patient. Grâce à cet accord, nous avons eu accès aux dossiers d'hospitalisation.

Pour les dossiers d'hospitalisation concernant le deuxième patient ayant eu une anémie mais qui est perdu de vue, nous avons d'abord contacté son ancien médecin traitant et directement les services concernés de l'hôpital où il avait été hospitalisé.

Tous les noms ont été changés pour préserver l'anonymat et l'âge des patients a été arrondi à la dizaine la plus proche.

b. Les témoignages

Pour les entretiens qui ont été enregistrés avec un dictaphone avec l'accord préalable du patient, nous avons utilisé une technique d'entretien non directif.

3. Application à cette étude

Pour cette étude, 7 patients du Dr Bronner ont été contactés et vus en entretien. Les patients ont été amenés à parler de leur consommation de stupéfiants et plus précisément de leur consommation de cocaïne par voie injectable.

Une fois les entretiens réalisés, ils ont été retranscrits avant analyse.

Grâce à ces entretiens, nous avons essayé de comprendre le mécanisme d'anémie après injections itératives de cocaïne.

C. Présentation des résultats par vignettes cliniques

1. Dossier de M. X1

M. X1 est le patient qui a été perdu de vue. Son médecin traitant de l'époque a été contacté et a confirmé que le patient a changé de région.

Le patient a été hospitalisé à différentes reprises pour anémie ferriprive. Les dossiers ont été récupérés dans les services concernés.

a. Présentation du patient

C'est un patient de sexe masculin, âgé d'une trentaine d'années.

Dans ses antécédents, on note :

- chirurgicaux : abcès cutané opéré au niveau de l'épaule droite compliqué d'une atrophie du deltoïde avec dysesthésies.
- Médicaux : hépatite C décelée il y a 12 ans, névrite optique rétro bulbaire en 2002, syndrome de Raynaud, toxicomanie par héroïne et cocaïne, substitution par Subutex.

b. Hospitalisation en août 2003 pour anémie sévère

Le patient est pris en charge en milieu hospitalier pour une anémie sévère à 3,3g/dL avec crachats hémoptoïques. L'anémie est découverte au cours d'un bilan pour asthénie d'évolution progressive.

L'examen clinique retrouve une altération de l'état général, une pâleur cutanéo-muqueuse, un oedème récurrent des chevilles. Le reste de l'examen clinique est normal. A noter que le toucher rectal ne retrouve pas de sang.

Le bilan sanguin met en évidence une anémie à 3,3g/dL, microcytaire avec un VGM à 64 fL. Les réticulocytes sont à 60 000/mm3. La ferritinémie est abaissée à 6,4 ng/mL, la CTF est à 398,4 µmol/L et la saturation de la transferrine est à 2%. Les folates sont à 1,2 ng/mL et la vitamine B12 est à 216 ng/mL. Les plaquettes sont normales et une recherche d'anticorps irréguliers est négative, le TCA et le TP sont normaux. L'électrophorèse des protéines sériques, un thorax et une échographie cardiaque sont réalisés et sont sans particularité.

M. X1 bénéficie au cours de son hospitalisation d'une transfusion de 5 culots globulaires et le taux d'hémoglobine de contrôle est de 7,4 g/dL.

L'exploration d'anémie n'a pu être réalisée en raison du désir du patient de sortir contre avis médical après 48h d'hospitalisation.

En septembre 2003, le patient réalise en ambulatoire une prise de sang qui retrouve une hémoglobine à 7,5 g/dL avec un VGM à 75 fL et des réticulocytes à 145 000/mm3. La ferritinémie reste basse à 16 ng/mL.

c. Hospitalisation aux urgences pour suspicion d'anémie microcytaire

En avril 2004, le patient se présente aux urgences pour asthénie et il est hospitalisé 24h.

Le bilan retrouve une anémie à 7,3g/dL microcytaire avec un VGM à 74 fL. Les plaquettes sont à 245 000/mm3. Le ratio TCA patient/TCA témoin est de 1,20 et l'INR est de 1,43.

Le patient retourne à domicile avec un traitement par Tardyféron® en raison d'un refus d'hospitalisation.

d. Hospitalisation en mai 2004 pour bilan d'anémie

M. X1 est réhospitalisé en service de médecine interne après un passage aux urgences où il s'est présenté pour essoufflement évoluant depuis trois semaines. Le bilan aux urgences retrouve une hémoglobine à 6,3g/dL.

L'examen clinique lors de l'admission est strictement normal.

Le bilan sanguin retrouve une anémie à 8,5g/dL, avec un VGM à 84 fL. La formule leucocytaire est normale. La ferritinémie est à 46ng/mL, le fer sérique à 3 micromole/L, la CFT à 436 µmol/L. Les plaquettes sont à 466 000/mm3. Le ratio TCA patient/TCA témoin est de 1,16 et l'INR est de 1,22. L' ECG est normal. Le thorax et l'ASP sont sans particularités. Une oeso-gastro-duodénoscopie est réalisée et est normale, la biopsie duodénale montre une muqueuse normale.

Le patient est traité par Tardyféron® et peut retourner à domicile. Les bilans de contrôle que le patient aurait dû réaliser en ambulant n'ont pas été retrouvés.

e. Analyse des dossiers de M. X1

Les différents dossiers d'hospitalisation montrent bien que le patient présente des anémies ferriprives dont le bilan étiologique revient négatif.

Le patient ne présente pas de thrombopénie ni de trouble de l'hémostase.

Ce patient est connu pour être un consommateur de cocaïne par voie injectable par le Dr Bronner et par son ancien médecin traitant qui a été contacté par téléphone.

Toutefois, l'hypothèse d'une étiologie liée à l'injection de cocaïne n'a pas été évoquée au moment des constats cliniques et biologiques et de la réalisation des explorations complémentaires chez ce patient peu compliant.

Tout ceci nous conforte donc dans notre hypothèse de départ : si la cocaïne injectée de façon répétée peut provoquer une anémie ferriprive par saignée elle pourrait expliquer les impressionnantes anémies ferriprives de ce patient qui sont restées sans explication.

A noter que le médecin traitant de M. X1, suite à ces hospitalisations, a suggéré l'idée que le patient se faisait des automutilations, des phlébotomies qui pouvaient expliquer ces anémies ferriprives. Son associé partageait la même idée que lui.

2. Dossiers et témoignage de M. X2

a. Présentation du patient

C'est un patient de sexe masculin, toujours suivi au cabinet de la Bruche par le Dr Bronner, âgé d'une cinquantaine d'années.

Situation familiale : divorcé, un fils.

Situation professionnelle : métier manuel qualifié.

Antécédents chirurgicaux : fracture cervicale suite à un accident de moto.

Antécédents médicaux : hépatite C, polytoxicomanie à l'héroïne, sevrage par Subutex®, consommation de cocaïne.

b. Hospitalisation en mars 2006 dans un hôpital alsacien pour sevrage de cocaïne et bilan d'anémie

M. X2 présente des difficultés au travail avec une asthénie importante et endormissement au travail dès 2005 et une cure de sevrage est demandée dès la fin de l'année 2005.

Le bilan en ville de juin 2005 retrouve une anémie à 12,3 g/dL, normocytaire.

Il est hospitalisé en service de médecine interne en mars 2006 pour sevrage cocaïnique où une anémie microcytaire est découverte et explorée.

Au cours de l'hospitalisation, l'évaluation addictologique retrouve : un tabagisme actif à 20 cigarettes/jour ; une consommation quotidienne d'alcool ; une consommation d'héroïne vers l'âge de 25 ans, en sniff puis en intraveineuse, substitution par Temgésic® pendant un an en 1995 et passage au Subutex® en 1996, puis à la méthadone dans les années 2000 ; une consommation de cocaïne vers l'âge de 25 ans en intraveineuse d'emblée. L'examen clinique lors de l'hospitalisation est sans particularité.

Les examens complémentaires :

- le bilan sanguin : NFS : GB 6 900/mm3 avec une formule normale ; Hémoglobine : 9g/dL, VGM : 75 fL, réticulocytes : 59 100/mm3, plaquettes : 532 000/mm3, fer sérique : 6,9 µmol/L, bilirubine totale normale, ferritine : 27 ng/mL, saturation de la transferrine : 7,5%, transferrine : 3,64g/L, vitamine B12 : 0,36 µg/L, folates : 3,5 µg/L, CRP normale, ACE et AFP normaux, sérologie VIH : négatif, anticorps antigliadine et

antitransglutaminase : négatifs. Taux de prothrombine : 100%, INR à 1, ratio TCA patient /témoin est de 0,9.

- Recherche de sang dans les selles : négatif
- Gastroscopie et coloscopie totale : pas de lésion
- Echographie abdominale : sans particularité
- Radio du thorax : sans particularité
- ECG : bloc de branche droit. Rythme sinusal et régulier.

Le patient rentre à domicile après 15 jours d'hospitalisation. Le bilan conclut à une anémie ferriprive à bilan digestif normal. Le traitement de sortie comprend : Fumafer®, Tercian® et Méthadone®.

Un bilan en ambulant est effectué quelques mois après et retrouve une hémoglobine à 8,9g/dL, un VGM à 81 fL.

Le bilan digestif revenant totalement négatif, le Dr Bronner demanda à son patient les modalités de consommation de cocaïne. M. X2 lui expliqua alors combien les prises de cocaïne en injection étaient nombreuses et surtout très hémorragiques. Ces déclarations ont amené le Dr Bronner à s'interroger sur la possibilité d'une anémie par déplétion sanguine importante suite à des injections fréquentes et hémorragiques.

c. Hospitalisation dans un hôpital psychiatrique en 2007

Le patient est adressé à l'hôpital pour tentative de suicide par injection intrajugulaire de cocaïne.

Le bilan sanguin aux urgences retrouve : une hémoglobine à 10,1g/dL, un VGM à 78,3 fL, une CRP à 54,2, des D dimères à 1390 et le fibrinogène à 4,88 g/L. Le reste du bilan

biologique est normal, notamment des plaquettes à 336 000/mm3 et une hémostase normale.

L'examen clinique à l'admission est normal, le discours est adapté et cohérent. Le patient est calme et présente un bon contact. La thymie est triste avec une anxiété majeure.

M. X2 exprime clairement l'intention suicidaire de son geste.

L'évolution au cours de l'hospitalisation est favorable, avec disparition de l'idéation suicidaire.

Le patient a pu retourner à domicile après 16 jours d'hospitalisation avec un traitement de sortie comprenant Noctamide®, Méthadone®, Smecta® et Spasfon®.

d. Entretien du 7 novembre 2009

Ce patient a bien voulu me rencontrer après avoir été informé par le docteur Claude Bronner du sujet de notre thèse.

Nous nous sommes alors rencontrés dans un lieu public de son choix et nous avons procédé à un entretien en novembre 2009.

Je rappelle que ce sont des entretiens non directifs qui ont été utilisés pour cette étude. Le patient m'a essentiellement parlé de ses consommations de stupéfiants. Je choisis de retranscrire ici quelques éléments de notre entretien qui me semblaient les plus pertinents pour cette étude.

À propos de ses consommations de stupéfiants, M. X2 raconte : « j'ai commencé par l'héroïne en injectable, j'avais 25 ans. Ça m'a plu, et tous les jours, toujours avec un groupe de copains. J'avais une maison à l'époque, et les copains venaient, il y avait plein de monde tout le temps à la maison. Cela a durée bien 10 ans. J'ai fait une hépatite B parce qu'à l'époque il n'y avait pas de Stéribox, on achetait même des vaccins qu'on vidait et on se

partageait la seringue, on se chopait tous des hépatites. Et c'était dur à l'époque, on n'avait pas de substitution. Moi j'ai eu de la chance j'ai toujours travaillé, j'étais associé dans une entreprise, donc je gagnais bien ma vie, je n'avais pas besoin de voler. Je dépensais 1500 F tous les soirs, je me suis endetté. »

M. X2 me parle ensuite de la substitution : « les premiers trucs, ça ne s'appelait pas Subutex®, j'ai arrêté l'héroïne pendant un moment grâce à la substitution ; puis j'ai perdu ma place et j'ai repris, mais pas l'héroïne, c'était la cocaïne. L'héroïne me faisait plus rien alors j'ai pris la cocaïne en injectable mais là ça me bouffait toutes les veines. Le Subutex®, je l'injectais aussi et là j'ai abîmé toutes mes veines et quand j'ai pris la cocaïne, j'étais obligé de me charcuter pour me trouver les veines. J'étais assez souvent seul, dû (il veut dire « à cause de », NDLR) à ce saignement, c'était un peu gênant. Il y avait du sang partout. »

À propos de la consommation de cocaïne en injectable : « la première injection, c'est un super effet ; comme un flash, le coeur qui bat, ça ne dure pas longtemps, c'est ça qui est dommage, on est obligé d'en faire un tout de suite après. Je ne me piquais le soir qu'après le boulot sept voire huit fois la nuit. L'argent me limitait. Je ne trouvais pas de veine, je piquais piquais piquais et à chaque fois ça saignait. Je cherchais les veines. Ça saignait pas vraiment mais à force il y avait quand même du sang qui coulait. Je ne me rendais pas compte que ça pouvait nuire à ma santé. Quand j'avais des copains, eux ils étaient choqués de tout le sang qu'il y avait partout et après j'étais seul. C'était une vraie boucherie. »

À propos des effets néfastes de la cocaïne : « après, au boulot, je m'endormais, je dormais et là on a vu que j'avais une anémie. Tous les jours, j'ai injecté pendant quelques années

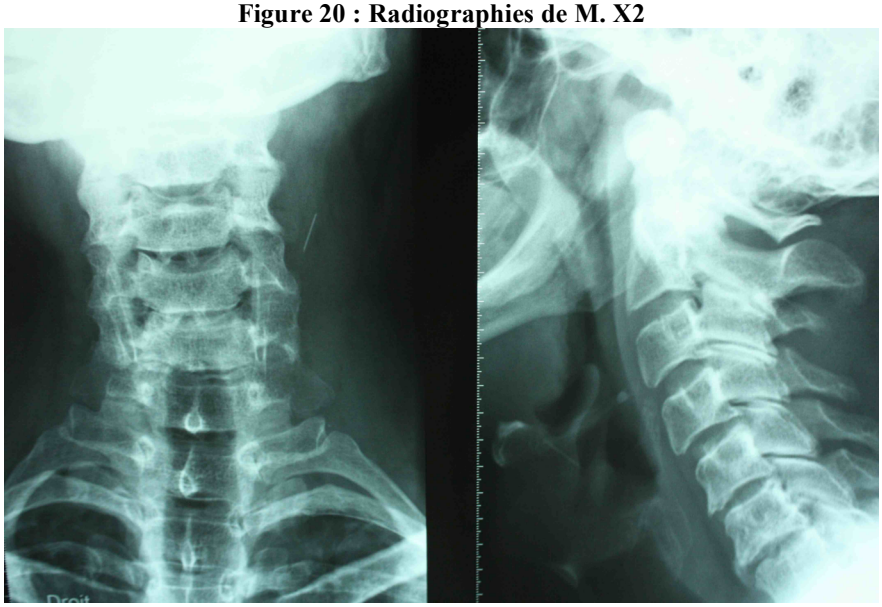
mais bon, le patron m'a envoyé en cure pour me faire soigner à L., j'ai fait un petit sevrage qui n'a servi à rien. Après j'ai quand même continué. J'ai fait une tentative de suicide je ne sais pas pourquoi, j'avais trop de cocaïne. Je me suis injecté 5 g dans le cou. Je ne sais pas qui m'a envoyé à l'hôpital, après j'ai regretté. »

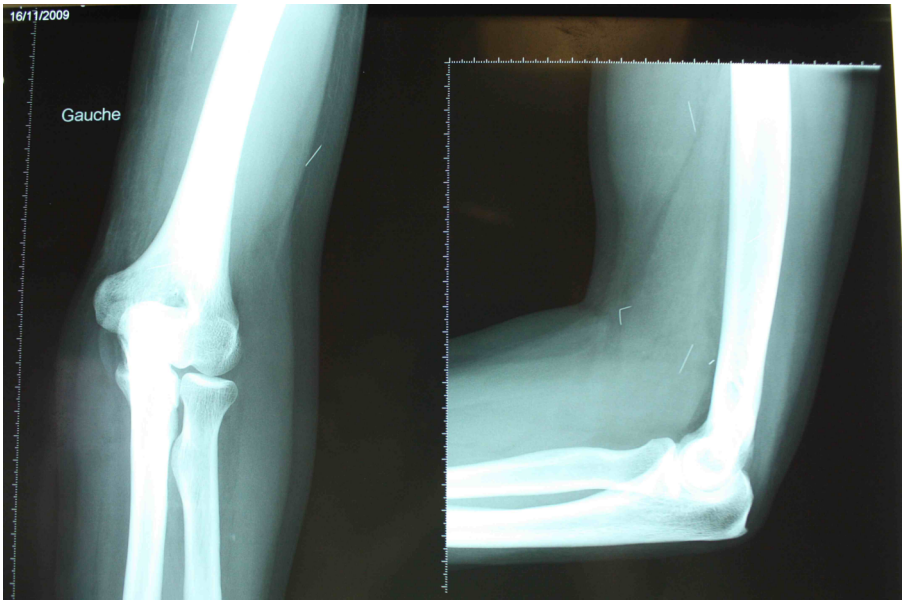
Pendant l'entretien je lui ai également demandé s'il était le seul à avoir tant saigné ou s'il y avait d'autres personnes qui saignaient comme lui, voilà sa réponse : « non il y a beaucoup de gens qui saignent, il y en a beaucoup qui cherchent, il y avait pire que moi. »

A propos de sa vie actuelle : « aujourd'hui j'ai exprès déménagé car il y avait trop de monde qui venait pour le produit. Je n'en revendais pas mais je connaissais du monde. Même si je ne voulais plus en acheter, j'en avais quand même. J'ai pu tout arrêter. La cocaïne, j'ai arrêté comme ça. Je n'irai pas en acheter, jamais. Maintenant je vois d'autres gens, c'est beaucoup mieux. J'ai gâché beaucoup. »

M. X2 a gardé trace de la violence de ses séances d'injection : des radiographies du cou et du coude gauche montrent de multiples aiguilles cassées et restées en place :

Figure 20 : Radiographies de M. X2





e. Analyses des dossiers et de l'entretien

Ce patient présente bien une anémie ferriprive dont le bilan étiologique effectué lors de son hospitalisation est resté négatif. Lors de l'entretien, M. X2 décrit très bien ses difficultés à trouver des veines pour injecter la cocaïne. Il nous parle de « boucherie ».

En effet, trouver une veine est un vrai challenge pour lui, pour diverses raisons : tout d'abord, il nous décrit bien qu'il a abîmé son capital veineux suite à des injections répétées de Subutex® et de cocaïne, puis il nous raconte que trouver une veine pour injecter est une urgence ; en effet, il doit injecter rapidement son produit car sinon, celui-ci est perdu en raison d'une coagulation dans la seringue si une goutte de sang a été aspirée et se retrouve mélangée à la cocaïne lors de la vérification d'un reflux. Et surtout, le côté compulsif, répétitif de l'injection de cocaïne semble jouer un rôle primordial dans les anémies ; en effet, le patient nous dit bien qu'il s'injecte « sept voire huit fois la nuit » et ceci aggrave les pertes de sang.

Il est aussi à noter que l'effet anesthésiant de la cocaïne peut jouer un rôle dans ces anémies puisque le patient souffre peu de l'injection.

3. Entretien avec Mme Z1 et M. X3

Mme Z1 et M. X3 sont un couple que suit le Dr Bronner au cabinet de la Bruche.

Ces patients n'ont pas été sujets à des anémies mais en raison de leur parcours de toxicomanes, leur témoignage trouve toute sa place dans cette étude. De plus, ils faisaient partie du cercle d'amis de M. X2 et ont ainsi pu témoigner des pertes de sang de ce patient.

Après leur avoir expliqué le sujet de la thèse et demandé leur accord, le Dr Bronner m'a donné leurs coordonnées pour les contacter.

J'ai été amenée à les rencontrer à leur domicile fin octobre 2009.

M. X3 est un patient d'une cinquantaine d'années et Mme Z1 est une patiente d'une quarantaine d'années. Ils sont tous les deux sans profession et chacun a deux enfants.

M. X3 me raconte d'emblée, en parlant des injections de cocaïne : « c'est un cercle vicieux, vous avez piqué 4 -5 fois, le sang a coulé sur les jambes, par terre...»

En parlant de la première injection intraveineuse de cocaïne, Mme Z1 raconte : « tout est amplifié la lumière, les sons... Il y en a jamais assez. La recherche du kick peut te faire ça, toute la nuit, en fonction de l'argent, de la quantité. On est des anciens toxicomanes, on prenait toujours en injection. On cherche quand même le flash, le kick. À chaque fois, on retrouve ce flash, mais il faut toujours faire un peu plus.

Si vous commencez, vous allez prendre goût. Cette montée nous désinhibe. C'est la montée qu'on recherche, cet effet... Cette sensation de chaleur. On voit plus clair, je n'ai plus besoin de lunettes. La montée vous tonifie. »

M. X3 raconte le contexte des injections : « on a un coup d'essai, faut pas se louper. On partage les seringues, entre nous deux, on nettoie au Dakin®. On le fait toujours avec d'autres gens. C'est convivial. Ce sont nos amis, ils ne savent pas où aller ils n'aiment pas shooter tout seul. On est toujours à trois ou quatre. Chacun retrouve son truc. Entre les shoots, chacun fait sa vie. La montée dure pas longtemps, 10 minutes, 15 minutes. Quand la montée est là, c'est presque la perte d'équilibre. Pendant la montée il y a un moment où tu ne peux plus bouger. Elle vient très vite même avant la fin de l'injection.

Ça ne date pas d'aujourd'hui qu'on se shoote ça fait des années des années des années, c'est ancré dans nous. »

Pendant l'entretien je vois que M. X3 et Mme Z1 ont de nombreuses cicatrices sur les bras, les jambes et même au niveau du cou.

Mme Z1 me montre ses bras et jambes et me dit : « j'injectais dans les bras, les mains et jambes ».

M. X3 me dit : " ça m'a pas empêché de recommencer. »

Mme Z1 tente de m'expliquer pourquoi elle a tant de cicatrices, et surtout pourquoi elle continue d'injecter alors que visiblement son réseau veineux est très abîmé : « je pense que c'est le syndrome de la seringue, le fait de se piquer tu vois, le sang dans la seringue. »

Les deux patients connaissent bien M. X2 et me racontent ce dont ils ont été témoins.

M. X3 : « il pissait le sang il y en avait partout sur les murs, le plancher, ça giclait même sur les plafonds. Il se charcutait. Son T-shirt était plein de sang, il se piquait au moins 20 fois. »

Mme Z1 : « et pourtant il était dedans mais il ne voyait pas ça comme ça. »

M. X3 : « il envoyait parfois de l'eau même s'il ne s'envoyait rien, il se charcutait. Il ne parlait pas, pas de communication. Il se charcutait toutes les 30 secondes, le sang coule, coule. Nous, on a vécu chez lui une semaine, tous les jours, il se piquait. Quand il n'avait rien, il faisait la gueule. Nous, on ne fait pas d'anémie. Mais on savait, en regardant les autres. Ça se sait dans le milieu. »

Mme Z1 : « c'est le seul que j'ai vu beaucoup saigner. Quand je suis vraiment dans une veine, le sang coule. Mais je mettais du papier dessus et ça s'arrêtait. Des fois, même quand ça coulait, je cherchais une autre. Parce que ça coagulait directement dans la seringue si on a du sang avec le produit. Et après on peut plus rien faire, c'est une question d'urgence. Si vous avez un saucisson coagulé et qu'on peut plus rien faire, ça fout les boules, vous avez envie de tout casser. Et si vous avez que un truc et que vous ratez... Si on perd le produit,

on perd tout, donc saigner c'est anecdotique. Avec l'héroïne c'est pas pareil, vous êtes tranquille quelques heures. La coke, vous pouvez sortir, picoler, surtout pour baiser. »

M. X3 confirme que sa compagne perdait beaucoup de sang pendant les injections en cherchant une veine : « ouais, elle s'en met partout... Ça m'écoeure il y a des grosses saignées. Faut essuyer par terre, changer le T-shirt. Surtout quand elle a piqué à différents endroits et que ça coule, quand elle fait son pet, elle n'a pas le temps d'essuyer. Après elle est en pleine montée, elle n'essuie plus. »

Figure 21 : Abcès de Monsieur X3.

4. Entretien avec M. X4

M. X4 est un jeune homme d'une vingtaine d'années qui est suivi par le Dr Bronner depuis quelques mois. Il était, au moment de notre rencontre, sans situation professionnelle et était en train de passer son permis de conduire. Il venait de sortir de prison et était retourné vivre chez sa mère et son beau père.

Après avoir obtenu ses coordonnées par le Dr Bronner, j'ai été amenée à la rencontrer à son domicile fin octobre 2009.

Ce patient ne présentait pas d'anémie ferriprive mais son témoignage concernant les injections de cocaïne et d'héroïne a permis d'apporter des éclaircissements supplémentaires.

Dans un premier temps, je lui demande de me raconter un peu son parcours :

« C'est un peu à cause de la détention que j'ai commencé à faire des shoots. Je prenais beaucoup de drogue mais jamais en injection. Je prenais de tout : LSD, ecstasy, cocaïne, héroïne, sous forme de poudre ou de cachets.

L'héroïne, j'ai commencé à 17 ans. J'ai pris quelquefois en prison, mais depuis que je suis sorti, j'ai plus pris. La cocaïne, ça, j'ai commencé vers 15 ans, en Espagne, il y en avait qui en avait, j'ai pris et après je suis revenu ici. J'ai un copain qui partait en Bretagne et a commencé à en prendre aussi, et quand il est revenu, on s'en est acheté en poudre, en sniff, sur les cigarettes. On achetait 5 g à deux, ça nous durait la semaine. Au fur et à mesure, je commençais à en prendre seul. »

À propos de la première consommation de cocaïne en sniff : « Au début, ça me faisait peur, je commençais à avoir des bouffées de chaleur et après c'est passé. C'est quelque chose de bien, mais ça ne dure pas assez l'effet, faut toujours en reprendre, en reprendre. Ça coûte trop d'argent. L'effet il est bien quelques minutes. Je recommençais toujours. Au

début ce qui me limitait, c'était la peur de faire une overdose et j'en ai jamais fait, et pourtant, j'ai abusé, j'ai déjà pris 5 g en une soirée. »

Je lui demande de me parler des débuts des injections, comment a-t-il commencé à s'injecter de la drogue : « j'étais en prison, j'étais avec quelqu'un en cellule et on parlait beaucoup de drogue mais il n'a jamais dit qu'il se piquait et quand je suis sorti de prison il est venu me chercher et on est allé en chercher et j'ai injecté de l'héroïne. Une fois on n'en avait pas assez et comme l'effet n'est pas assez fort en sniff, je lui ai demandé de m'injecter, j'ai commencé à faire en injection, après, j'ai fait moi-même. Un soir, j'étais avec quelques personnes qui avaient de la cocaïne et j'ai échangé de l'héroïne contre la cocaïne. J'ai essayé, ça m'a plu, après j'en prenais de temps en temps et je prenais de plus en plus de cocaïne et de moins en moins d'héroïne jusqu'à prendre que de la cocaïne. J'achetais 5 à 10 g, en 24 à 48 heures je ne dormais pas, je faisais toutes les 5 à 10 minutes, je me piquais. Là, j'étais dans un foyer et j'ai commencé à abuser, j'étais dans ma chambre, je ne sortais plus, je sortais que pour acheter.

C'est la montée que je recherche à chaque fois, elle dure quelques secondes, des fois une minute, après ça reste un peu, se stabilise, mais c'est vraiment à la montée que l'effet, il est bien. Je ne pourrais pas mettre de mots. C'est une montée de plaisir, une sensation de bien-être. C'était magnifique ! J'ai trop aimé. La montée, elle est de quelques secondes à une minute. C'est vraiment bien. »

Je demande à M. X4 de me décrire alors les moments des injections, saigne-t-il beaucoup au moment des injections de cocaïne ? : « Des fois, je piquais 15 à 20 fois avant de réussir, quand je faisais beaucoup de fois, je ne voyais plus mes veines. Je saignais beaucoup et ça

coule. J'avais toujours des paquets de mouchoirs à côté de moi et j'ai essuyé, essuyé... Des fois quand on mettait un peu trop d'alcool, ça coulait encore plus. Faut bien le faire.

C'est vraiment une boucherie. Souvent. C'est rare que j'en prenne juste un peu, j'en prenais toujours plein. A force de piquer, le sang, il coule, il coule.

Une fois, j'avais 5, 6, 7 mouchoirs à côté de moi, remplis de sang. J'avais des poubelles remplies de mouchoirs. Pendant la montée, je mettais le mouchoir contre. Après la montée, j'essuyais, je nettoyais bien et après je recommençais.

Avec 1 g je faisais une dizaine de shoots. Des fois je tapais 5 g dans la nuit toutes les 5, 10, 15 minutes, j'en faisais jusqu'au matin. Peut-être pas 50, mais pas loin, je faisais beaucoup aux mains. Quand je trouvais pas de veine, j'allais de plus en plus haut. Je me disais c'est pas possible tout le sang que j'ai perdu quand même !

On pense tellement à la montée, on ne fait pas gaffe et après au bout de quelques heures, on voit que la poubelle est remplie de mouchoirs. Des fois je ne trouvais pas la veine, alors le sang il coule, il coule, c'est beaucoup quand j'injectais et que j'enlevais, le sang, il coulait. C'est vrai que quand on loupe, le sang, il coule.

Avec l'héroïne, ça coule moins, je ne sais pas pourquoi avec la coke ça coule autant. Si on oublie de nettoyer, ça coule partout par terre. Ça peut faire des petites flaques. J'y pense souvent au produit, juste le fait d'en prendre.

Je n'aimais pas le faire devant les autres, mais quand on l'a fait une fois on ne se gêne plus.

La vue qui se trouble, ça devient plus clair, les couleurs sont plus vives, les sons changent. La toute première montée, c'était tout clair, je ne voyais plus rien, j'avais peur de regarder. Quand on a de la bonne qualité, on n'est pas déçu. »

À propos de la descente : « je cogitais, je pense à plein de choses. Des fois, je pleurais et après, dès que j'en avais de nouveau, je recommençais. Je passais mon temps à rester dans ma chambre à faire ça. C'est venu vite, même pas une semaine. »

A propos de sa vie actuelle : « ça fait trois semaines, un mois, je reste ici, j'ai des copains qui passent de temps en temps, je reste avec mes parents .Maintenant je suis content d'être ici. Avant je me bourrais de médicaments, j'en avais 17, 18 par jour, là, j'ai tout arrêté, je prends un peu de méthadone. Maintenant je passe du temps avec mes petits frères. On est une famille. Quand je suis avec mes parents je me sens bien. Des fois, j'ai un pote qui m'appelle je lui dis non je reste avec mes parents, jamais je n'aurais cru que je pourrais dire ça. »

5. Entretien avec M. X5

J'ai été amenée à rencontrer pour mes entretiens, M. X5, un patient du Dr Bronner, âgé d'une cinquantaine d'années.

Ce patient a une situation professionnelle stable et consomme uniquement de la méthadone en gélule au moment de notre rencontre soit fin novembre 2009.

C'est un patient qui a consommé à la fois de la cocaïne et de l'héroïne en injectable. Son témoignage nous paraissait intéressant pour cette thèse. Je retranscris ici les éléments les plus pertinents pour notre étude.

« Moi, je viens du Nord de la France, de Dunkerque, à la fin des études, j'ai commencé le produit. À Dunkerque, on est frontalier de la Belgique et à côté de la Hollande.

C'était le tout début des produits qui s'installaient dans la région, avant il n'y en avait pas.

On a commencé, on était toute une bande, on a commencé tous ensemble. On se défonçait pour s'amuser. Et de tous ces gens là dont je vous parle il en reste cinq. Je fais partie des cinq qui sont encore en vie, tout le reste, ils sont tous morts. Je ne saignais jamais à l'époque, j'avais des autoroutes, même pas de garrot. »

Je demande alors à M. X5 s'il avait déjà vu des gens saigner abondamment après des injections de cocaïne :

« Je voyais ça dans mon entourage, mon frère, c'était le stéréotype même du junkie. Mon frère pouvait rester 10 minutes, 15 minutes avec l'aiguille dans les bras pour essayer. Il pissait le sang. Ces gens là, ils persévéraient dans leurs tripes, ils se charcutaient à fond. Bon, de temps en temps, on avait des lingettes, alors un petit coup de lingette. Cet aspect de se piquer me gênait.

Il y a des gens qui étaient plus accros par le fait de se piquer que par le produit lui-même. Un mec avec la coke, ça se passe comme ça, le meilleur, le plus fort, c'est le premier. Ce sera toujours le premier et on recherche toujours le même effet dans le deuxième, le troisième, quatrième, cinquième, sixième et on le sait que ce ne sera pas pareil. On mettait un peu plus pour espérer avoir le même truc que le premier.

Je préparais d'abord mon shoot d'héro, une fois que mon shoot d'héro était près à être aspiré, avant d'aspirer, je prenais mon petit sachet de coke, je mettais ma dose de coke dans le liquide d'héro, je prenais le capuchon de ma seringue et je mélangeais sans faire chauffer, sans rien, ça se dissolvait, je mettais le coton et je l'injectais. Je garde toujours le coton parce que le coton de speedball (consommation concomitante de cocaïne et héroïne NDLR), il était bien imbibé. Des fois même, les cotons, on les sentait mieux que les shoots. En speedball, la montée de la coke prend le dessus, ça pète de partout et tout de suite. Ça passe dans le sang tout de suite. Tous ceux que j'ai connus disaient la même chose. C'est dans la tête. C'est le pire, je préfère 100 fois être accro physiquement que là dedans. Toute ma vie, j'aurai la came en moi. J'arrête car il faut arrêter.

J'ai 140 milligrammes de méthadone par jour et ça me défonce, je suis bien et j'ai pas envie d'arrêter. Si j'arrête ça, je me vois pas vivre sans rien prendre. Il me faut toujours un palliatif. Je me sens avec un boulet au pied. Et tous les jours que Dieu fait, je flippe, je me

dis que je ne peux partir, du jour au lendemain loin. Là, j'ai un boulot où je fais tout le temps pareil, bah rien que ça, je dois penser à pas oublier ma dose de métha et c'est un tout petit détail. Ca ça m'angoisse vous pouvez pas imaginer. Je ne me sens pas libre. Ca m'oblige, moi, à vivre comme un ermite. Je vis dans mon petit truc à moi. J'ai mon boulot, mon petit confort et ma défonce à moi. »

M. X5 m'explique les différences entre les injections de cocaïne et d'héroïne :

« Déjà ceux qui prennent l'héro vont se faire un ou deux shoots, ils vont s'injecter l'héro et ils vont piquer du nez. Ces mecs ils sont cassés, ils ne vont pas penser tout de suite à se faire un shoot. Par contre avec la coke, on le sent deux minutes, c'est vachement bon ! Et on peut tout faire quoi ! Si la montée, elle est bonne, je peux vous dire que la descente, c'est autre chose. A la descente, on est parano, on a tous les soucis qui reviennent, les frustrations. Pour moi, c'était atroce, et c'était pareil pour tout le monde. Autant on est euphorique sous l'effet de l'héro, on est bien, on a chaud, on a envie de communiquer, on est calme, on a envie d'écouter de la musique, on est là, on est bien. Avec la coke, c'est un truc de fou, avec la coke, pendant deux minutes, on ne tient plus en place, on transpire, on a chaud, après c'est la descente. Tout ça ça s'arrête. Il y a une chape de plomb qui vous tombe sur la tête d'un coup. Tous vos ennuis qui sont des petits détails au quotidien, à ce moment là, vous y pensez comme si vous ne les réglez pas tout de suite, c'est la fin du monde. Il y a le mal être. On n'est pas bien. On a froid, moi, ça me faisait ça et j'avais toujours l'impression, en descente de coke, que j'avais une pile électrique dans le ventre qui me lançait de l'électricité et j'arrivais pas à tenir en place à cause de ça, un peu comme le début d'un manque mais en beaucoup plus fort.

C'est pour ça que je prenais l'héro avec la coke. Au début, j'ai fait comme tout le monde.

Je prenais la coke, puis j'étais mal, alors je reprenais de la coke, mais j'étais encore plus mal.

Tous ceux qui consomment la coke, c'est le carnage, car ça ne dure pas tellement dans le sang. C'est pour ça que je le prenais avec l'héroïne en speedball. C'était le top. Il y avait la montée de la coke et la descente de l'héroïne. Il n'y avait pas la mauvaise descente de la coke. Toute la nuit on shootait, on shootait, on shootait. Moi j'en faisais une petite dizaine toute la nuit et les autres en faisaient 30 la nuit.

Mon frère, tellement il était en train de trifouiller que l'aiguille se cassait et restait dedans. J'ai vu des mecs devant moi, l'aiguille cassée dans le bras. J'ai aussi vu des mecs qui n'arrivaient plus à shooter dans les veines, ils shootaient dans les artères et après, je peux vous dire que ça saigne, ça saigne. Moi, j'ai vu mon frère se shooter dans l'artère. Et ça rentrait, sérieux !

Ma copine comme elle avait peu d'endroit pour se shooter, elle persistait quand même, elle mettait tout à côté. Il y a ceux qui se shootaient dans les pieds car ils n'y arrivaient plus dans les bras. Il y a même ceux qui se shootaient dans la verge. Mais là, on tape dans la psychiatrie !

Je ne désespère pas, car si je dois rencontrer quelqu'un et faire un enfant avec cette personne j'arrêterai mais là, j'ai toujours un point d'interrogation. »

6. Entretien avec Mme Z2 et M. X6

Mme Z2 et M. X6 sont un couple que le Dr Bronner suit habituellement. Mme Z2 ne prend plus aucune substance, ni aucun produit de substitution. Son compagnon est toujours sous Subutex®, il a une formation de chauffeur poids lourd. Ensemble, ils ont un garçon de 12 ans. Ces patients n'ont pas présenté d'anémie.

Je leur demande de me parler de leur consommation après leur avoir expliqué le sujet de ma thèse.

Mme Z2 : « Quand vous êtes dans cette situation, il a toujours des gens qui vous amènent à la seringue. »

M. X6: « La première fois, on me l'a fait (en parlant de sa première injection d'héroïne).

Mme Z2 : « vous êtes obligé de prendre ça pour être bien. Moi, je galérais pour piquer et c'est ça qui m'a motivée, faut arrêter.

M. X6 : « je travaillais à l'époque, c'était dommage, je jetais mon argent là dedans. Je piquais pas beaucoup, deux fois par jour pour être défoncé. »

Mme Z2 : « C'est un engrenage, ils tapaient à la porte, comme ils savaient qu'il travaillait. C'est très dur d'être toxicomane et d'habiter dans un quartier. On a tout fait pour partir ! En 2003, j'ai tout arrêté. J'ai arrêté tout doucement. C'était un ras le bol, une vie normale, la santé. Etre dépendant, un moment c'est plus possible ! »

M. X6.: « là, je viens toutes les semaines pour arrêter, j'en ai marre. Dans toutes les drogues, il y a toujours un ras le bol. L'héroïne c'est plus possible, ça donne envie de vomir maintenant. La cocaïne on a commencé tard, c'était une petite période, vers 2000, 2001.

On faisait ça à deux. La toute première fois, une nana est venue et un soir on a pris de la coke ensemble, en sniff. Avec la cocaïne, vous aviez les veines qui se ferment et vous pouvez très vite rater et comme ça anesthésie vous vous rendez pas compte que vous étiez à coté de la veine. Moi, ça m'est arrivé je suis allé aux urgences pour enlever le produit. Vous ne sentiez pas la douleur ! Il n'y a pas beaucoup de saignée, un peu comme une piqûre, il n'y a jamais eu de coulée comme ça. Fallait tenir un peu le coton et hop, ça s'arrêtait. Avec la coke, vous en voulez toujours. Vous êtes là, vous êtes speed. La montée dure 10 minutes et après c'est la descente. C'est la déprime total. Il faut avoir de l'héroïne

car à la descente, vous êtes pas bien. Maintenant on n'en prend plus. La montée, vous êtes bien, vous avez chaud, même s'il fait froid, vous avez chaud, vous êtes le plus fort. C'est cet effet recherché. On m'en a proposé un il y a un mois, mais ça ne m'intéresse plus. »

Mme Z2 : « Il a arrêté à cause de moi, c'est plus possible, tout ça, c'est derrière nous. »

M. X6. : « C'est un état d'esprit. Moi, les cicatrices, c'est à cause des gens qui vous vendent des produits coupés. Heureusement qu'on a fait attention. J'ai fait mes examens, tout est bon.

Les cicatrices se sont estompées avec le temps. Au début, elles étaient vachement épaisses. Les prises de sang sont difficiles maintenant. Dans ces moments quand on prend au début on essaye de les chercher, un moment, ça ne fonctionne plus, il faut chercher ailleurs. »

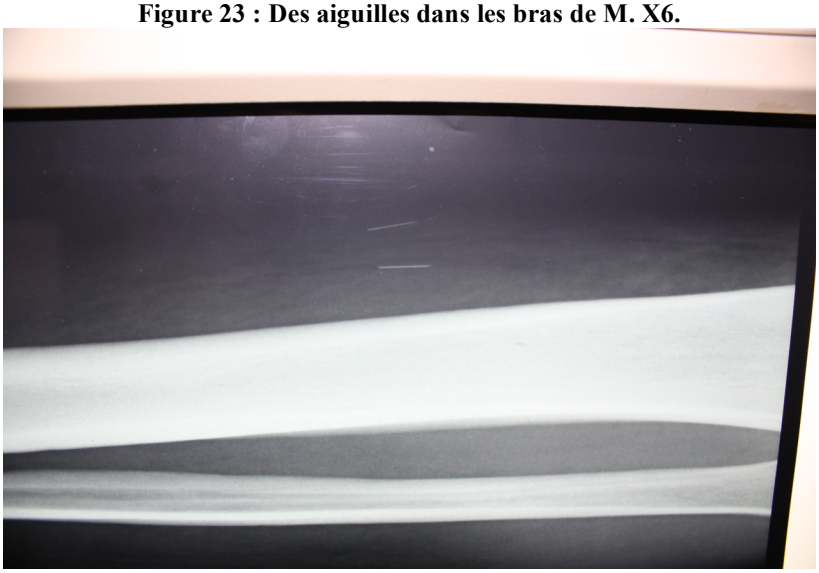
Je leur demande de m'expliquer les différences de comportement quand on s'injecte de la cocaïne et de l'héroïne :

Mme Z2 : « Déjà avant de taper la cocaïne ça vous donne envie d'aller aux toilettes, rien que de la voir. C'est comme un laxatif, c'est psychologique. Même l'odeur ça donne envie de vomir. Avec la coke, c'est un petit délire. Ca hérisse un peu partout, après vous psychotez un peu, on croit qu'il y a quelqu'un. Vous êtes dans un état ! La montée, elle est rapide.

Dès qu'il y la descente vous êtes pressé de recommencer. A la descente, vous avez envie de reprendre pour être dans le même état qu'il y a dix minutes. En général, faut préparer un en avance car quand vous descendez vous êtes content d'en avoir un en avance. Vous êtes totalement déréglé, toute la nuit vous faite ça et finalement, vous ne faites rien de votre journée. Avec l'héroïne, vous êtes tranquille 2 ou 3 heures. »

Figure 22 : Cicatrices de M. X6.

Figure 23 : Des aiguilles dans les bras de M. X6.



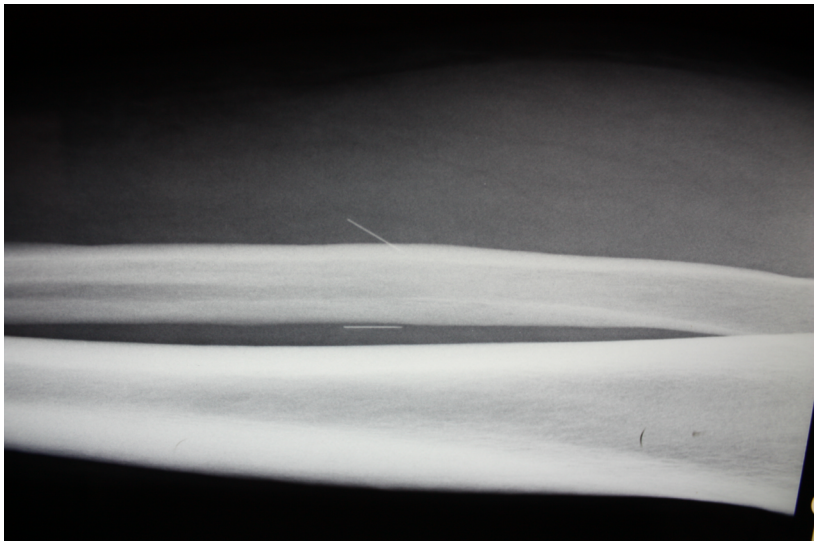


Figure 24 : Abcès de Mme Z2.

Figure 25 : Cicatrices actuelles de Mme Z2.

VI. Discussion

A. Analyse de ces vignettes cliniques

À la vue de ces différents entretiens avec les patients, nous pouvons constater qu'il existe un mécanisme commun à ces pertes de sang.

Les patients utilisent presque tous spontanément le mot : « boucherie » lorsqu'ils parlent des moments d'injection de cocaïne.

Les injections itératives de cocaïne semblent pouvoir être à l'origine d'hémorragies importantes. En raison de la peur de la descente, la plupart de ces patients recommencent à s'injecter de la cocaïne très rapidement et très souvent. Certains peuvent s'injecter une dizaine de fois pendant la nuit, voire même une trentaine de fois. A chaque injection, il y a le risque de déplétion sanguine.

De plus, l'effet anesthésique de la cocaïne semble jouer un rôle important. En effet, les patients peuvent se piquer et chercher des veines sans ressentir la douleur ce qui expliquerait que certains se piquent et ne sentent plus le sang couler.

Le volume de sang perdu par jour ne peut être estimé mais selon les descriptions des patients, il atteint probablement 10 mL à de nombreuses occasions.

Les effets propres de la cocaïne sur l'hémostase peuvent participer à ce phénomène d'hémorragie. En effet, à certaines concentrations, la cocaïne peut jouer in vivo [21] un rôle anti agrégant plaquettaire. Les mécanismes de la cocaïne sur l'hémostase semblent très complexes, mais cette notion de trouble de l'hémostase est à retenir.

Ainsi, le caractère compulsif de la prise de cocaïne, l'effet anesthésiant de cette drogue et un effet spécifique de la cocaïne sur l'hémostase semblent pouvoir expliquer que les épisodes d'injection de cocaïne sont hémorragiques.

Il était également important de souligner la différence de comportement lors des prises de cocaïne et des prises d'héroïne. En effet, les patients nous racontent bien qu'avec la cocaïne, ils sont très agités et la descente parait être pour tous un moment difficile, ce qui justifierait des prises itératives jusqu'à épuisement des stocks. Quant à l'héroïne, celle-ci leur permet d'être bien, d'être calme et l'effet dure relativement longtemps. Une à deux prises la nuit leur suffisait pour être défoncés. Ainsi, la fréquence élevée, logique, des injections de cocaïne pourrait expliquer à elle seule la spécificité de ce syndrome anémique chez les injecteurs de cocaïne.

Younis *et al.* [49] nous rapportent un cas d'anémie ferriprive chez un injecteur d'héroïne. Il s'agit d'un patient de 40 ans ayant des antécédents de polytoxicomanie, hospitalisé pour une jambe douloureuse et le bilan révèle alors une anémie sévère à 4,3g/dL, ferriprive. Le bilan étiologique de l'anémie revient négatif et l'hypothèse est une anémie par injections répétées en intra artérielle à l'origine de pertes de sang importantes. Les auteurs rappellent qu'il faut également tenir compte de malnutrition chez ce patient, mais la perte répétée de sang en raison d'injections peut aussi être à l'origine de déplétion importante et est un diagnostic différentiel possible d'anémie ferriprive. Nous n'avons toutefois pas la certitude dans ce cas que le patient n'injectait que de l'héroïne.

La connaissance de cet effet secondaire de la consommation de cocaïne dans certaines conditions pourrait améliorer la prise en charge à la fois de certaines anémies et de certaines toxicomanies.

B. Amélioration de la prise en charge des patients cocaïnomanes

Ce travail montre l'importance de la relation médecin malade.

En effet, le docteur Bronner, en écoutant son patient M. X2, a pu suspecter la cause de son anémie sévère : la déplétion sanguine suite à des injections répétées de cocaïne. L'écoute, la relation de confiance a permis de mettre en évidence une étiologie et a permis d'améliorer la prise en charge globale du patient.

Un sujet présentant une anémie ferriprive, dont le bilan étiologique poussé revient négatif, doit faire évoquer la prise de cocaïne par voie injectable. Il est nécessaire pour tout médecin confronté à une telle situation de penser aux injections.

De même, le patient consommateur de cocaïne doit pouvoir raconter à son médecin traitant la manière dont il shoote afin de prévenir le risque d'une anémie. Il est important pour le patient cocaïnomane d'avoir avec son médecin une relation de confiance afin de pouvoir évoquer ces moments d'injections dont généralement il est honteux. Perdre du sang dégoûte les patients comme M. X2, voilà pourquoi il se retrouvait à injecter seul.

Le médecin traitant est en première ligne. Penser aux injections de cocaïne comme cause possible d'anémie ferriprive permet une prise en charge adaptée et précoce d'une toxicomanie. En effet, nous avons vu les différents effets secondaires de la cocaïne, notamment les infections virales, mais également les troubles cutanés qui sont généralement très longs à soigner et qu'il faut prendre en charge précocement.

Pour les médecins urgentistes amenés à prendre en charge des anémies sévères mettant en jeu le pronostic vital, la notion de prise de cocaïne peut être utile en raison de la toxicité aiguë de la drogue. Un bilan cardiaque et rénal peut être proposé dans la prise en charge

globale aux urgences. Par la suite, le médecin urgentiste peut proposer une hospitalisation dans un service mieux adapté aux besoins du patient.

Savoir que l'injection de cocaïne est une cause possible d'anémie ferriprive peut également servir aux médecins spécialistes qui sont amenés à voir ces patients pour bilan, notamment les internistes, gastro-entérologues ou encore les gynécologues. Une fois de plus, la relation de confiance et une écoute appropriée permettra de faire ce diagnostic peu courant, mais probablement sous estimé puisque méconnu.

C. Prise en charge des anémies ferriprives [9]

L'anémie se définit par un taux d'hémoglobine inférieur à la normale :

- pour un homme adulte : < 13g/dL
- pour une femme adulte : < 12g/dL

L'anémie par carence martiale se définit par un taux d'hémoglobine bas, une microcytose, une hypochromie, une ferritine basse ou un fer sérique bas et un coefficient de saturation de la transferrine basse.

La première étiologie à évoquer est une perte excessive de sang, souvent par voie digestive ou gynécologique.

Après exclusions des autres causes classiques d'anémie ferriprive (carences d'origine alimentaire, malabsorptions, antécédent de gastrectomie, parasitose intestinale, syndrome de Lasthénie de Ferjol), il est important de demander au patient s'il ne consomme pas de la cocaïne par voie injectable, autre cause possible d'anémie ferriprive.

Le traitement de l'anémie consiste en la substitution martiale à une dose de 200 mg/jour, de préférence en 3 prises quotidiennes per os. Le traitement se poursuit jusqu'à la normalisation de la ferritinémie.

A noter qu'il est possible de supplémenter le fer par voie intraveineuse, forme particulièrement adaptée aux situations aiguës ou en cas de troubles digestifs. En cas d'anémie grave, une transfusion par culots globulaires peut s'imposer.

D. Prise en charge de la consommation de cocaïne

La prise en charge des patients usagers chroniques de cocaïne doit répondre à une multitudes de facteurs qui sous-tendent cet usage et de trouver des solutions adaptées aux problèmes médicaux, psychologiques et sociaux.

1. Prise en charge de l'intoxication à la cocaïne [6]

Les manifestations cliniques d'un syndrome toxique sympathomimétique comme la tachycardie, l'hypertension et les manifestations telles que l'hyperthermie et les douleurs thoraciques répondent bien aux benzodiazépines en intraveineux. Les doses de lorazépam (Temesta®) ou de diazépam (Valium®) peuvent être modulées en fonction de la réponse.

En cas d'hyperthermie réfractaire, il faudra procéder à un refroidissement physique voire à une intubation trachéale et à une relaxation musculaire.

Les fluctuations tensionnelles peuvent être traitées par les dérivés nitrés ou par alpha1 bloquant. Les antagonistes du calcium peuvent également être utilisés. Le traitement d'un syndrome coronarien aigu suit les recommandations habituelles.

2. Traitement de sevrage [46]

Il n'existe actuellement pas de traitement spécifique au sevrage cocaïnique. C'est un traitement symptomatique qui est proposé.

a. Anxiolytiques

Les benzodiazépines restent le traitement de référence pour la prise en charge des crises d'anxiété liées au sevrage.

Parmi les plus utilisés, nous retrouvons le diazépam (Valium®) 10 mg x4 / jour, ou le prazépam (Lysanxia®) 40 mg x3 / jour, l'alprazolam (Xanax) 0,5 mg x3/ jour.

Les neuroleptiques sédatifs de type cyamémazine (Tercian®) sont de plus en plus utilisés à visée anxiolytique.

b. Antipsychotiques

En cas de manifestations psychotiques ou de complications psychiatriques importantes, les antipsychotiques trouvent leur place dans la prise en charge.

Par exemple : rispéridone (Risperdal®), olanzapine (Zyprexa®), amisulpride (Solian®), aripiprazole (Abilify®). La durée de traitement ainsi que la posologie doivent être adaptées aux troubles.

c. Antidépresseurs

L'utilisation des antidépresseurs est justifiée en raison de leur action sur les neurotransmetteurs : la sérotonine et la noradrénaline qui leur confèrent des effets utiles pour le traitement des états dépressifs du sevrage à la cocaïne et pour le traitement de la déplétion de sérotonine, source d'impulsions incontrôlables à l'origine de la prise prolongée de cocaïne.

d. Thymorégulateurs

Les troubles de l'humeur peuvent accompagner le sevrage à la cocaïne.

Les médicaments employés peuvent être l'acide valproique (Dépakote®) ou le valpromide (Dépamide®). Les sels de lithium sont aussi actifs chez les cocaïnomanes présentant des troubles thymiques.

3. Nouvelles stratégies thérapeutiques

a. Les agents dopaminergiques

- Le disulfirame [24][8][19]

Le disulfirame (Antabuse®) aurait une action dopaminergique–like, en inhibant la dopamine bêtahydroxylase, enzyme intervenant dans la conversion de la dopamine en noradrénaline. Il augmente les taux cérébraux de dopamine et diminue les taux de noradrénaline. Le métabolite du disulfirame pourrait bloquer les récepteurs glutamatergiques.

Le disulfirame a été découvert comme traitement de l'alcoolisme en 1937 par Williams, en rendant abstinents involontairement des laborantins exposés à la molécule après avoir bu de l'alcool.

L'hypothèse que le disulfirame pourrait être utilisé comme traitement de la dépendance de la cocaïne résulte de l'existence d'une co-morbidité alcoolique chez les patients toxicomanes.

Caroll *et al*. démontrent dans une étude que le disulfirame (à 250 mg/jour) permettait de diminuer la fréquence de consommation de cocaïne chez les patients cocaïnomanes non alcooliques, réduction supérieure à celle des doubles dépendants. Tout ceci émet l'hypothèse que le disulfirame pourrait avoir une influence sur la consommation de la cocaïne indépendamment de l'action sur l'alcool.

La Haute Autorité de Santé propose d'utiliser le disulfirame en prescription hors AMM en prévention de rechute à la posologie de 250 mg/j pour une durée de 12 semaines.

- Les antagonistes dopaminergiques.

Les antagonistes dopaminergiques pourraient diminuer le craving (besoin irrépressible de consommer la drogue) et aider au maintien de l'abstinence. De ce fait, de nombreux neuroleptiques ont été étudiés tels que l'halopéridol (Haldol®) ou l'olanzapine (Zyprexa®).

b. Thérapies ciblant d'autres récepteurs

La dopamine joue un rôle essentiel dans les effets de la cocaïne. Cependant de nombreux autres neurotransmetteurs sont impliqués lors de la prise de la drogue. La cocaïne inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Lors d'une prise chronique, la densité de certains récepteurs augmentent, tels que les récepteurs aux glutamates et aux opiacés.

- Les récepteurs sérotoninergiques

La stimulation de ces récepteurs augmente l'action renforçante des inhibiteurs des transporteurs dopaminergiques et facilite l'augmentation de la dopamine induite par la cocaïne. Les molécules ciblant les récepteurs 5HT centraux sont une nouvelle possibilité thérapeutique. L'utilisation des inhibiteurs des transporteurs sérotoninergiques comme la fluoxétine (Prozac®) atténuerait les effets stimulants de la cocaïne.[45]

- Les récepteurs GABA.[42][16][45] [45][5]

L'effet de renforcement de la cocaïne semble être influencé par d'autres neurotransmetteurs que la dopamine, mais interconnectés au système dopaminergique, notamment le système GABAergique.

Dans le noyau accumbens, 80% des neurones sont GABAergiques et reçoivent le signal dopaminergique induit par la cocaïne. Les neurones GABA projettent en retour sur les cellules dopaminergiques dans l'aire tegmentale ventrale pour réguler leur activité.

En dépit du lien évident des systèmes dopaminergique et GABAergique, l'effet du système GABA sur le renforcement induit par les drogues est peu connu.

Il existe trois types de récepteurs GABA :

- le récepteur GABA A associé à des sites de liaisons à haute affinité pour les benzodiazépines, les barbituriques et les stéroïdes d'action centrale.
- le récepteur GABA B trouvé dans toutes les régions cérébrales y compris dans le système mésocorticolimbique où il semble jouer un rôle dans la diminution du relargage de la dopamine.
- le récepteur GABA C qui ne semble pas avoir d'effet sur le renforcement de la cocaïne.

L'exposition chronique à la cocaïne semble modifier l'interaction fonctionnelle entre les deux types de récepteurs GABA A et GABA B.

Les agents GABAergiques les plus prometteurs dans le traitement de la dépendance à la cocaïne sont le baclofène (Liorésal®), le topiramate (Epitomax®), la vigabatrine (Sabril®) et la tiagabine (Gabitril®).

<u>L'agoniste GABA B</u> : le baclofène a été étudié et semble avoir des effets sur le renforcement induit par la cocaïne. Le baclofène diminue les effets renforçants, l'auto

administration de cocaïne chez le rat. Par ailleurs, en co-traitement à la cocaïne, le baclofène semble diminuer la sensibilisation à la cocaïne, bloque l'hyperlocomotion induite par la cocaïne et diminue la libération de dopamine dans le noyau accumbens.

L'effet inhibiteur du baclofène semble être lié à une diminution de l'excitabilité de l'aire tegmentale ventrale par la dopamine et à une diminution de dopamine dans le noyau accumbens. L'activation des récepteurs GABA B par le baclofène diminue également le glutamate dans le noyau accumbens, aussi impliqué dans la réponse comportementale liée à la prise de cocaïne.

Le topiramate est un agent antiépileptique ayant la propriété d'activer le système GABA A, d'antagoniser les récepteurs AMPA et kainate (sous récepteurs glutamatergiques). Le topiramate pourrait diminuer le craving. La Haute Autorité de Santé propose d'utiliser le topiramate hors AMM dans le cadre de la prévention de rechute à la posologie de 100 à 200 mg/j.[19]

La vigabatrine (gamma-vinyl-GABA) atténue la dopamine dans le nucleus accumbens des animaux. L'administration de vigabatrine, inhibiteur du métabolisme GABA, pourrait atténuer l'hyperactivité locomotrice induite par la cocaïne.

La tiagabine est un inhibiteur sélectif du transporteur GABA I et a montré une diminution de la consommation de cocaïne dans le programme CREST (Cocaine Rapid Efficacy and Safety Trial).

- Les récepteurs au glutamate [2][11]

Le modafinil (Modiodal®) est un traitement utilisé dans la narcolepsie avec ou sans cataplexie et dans l'hypersomnie idiopathique. Il a une action stimulant-like qui pourrait jouer un rôle dans le sevrage cocaïnique, cependant, il n'entraîne pas d'euphorie, le potentiel addictif est faible et la tolérance est bonne. Le modafinil est un « activateur cognitif », puisque des effets bénéfiques dose-dependants sur des volontaires sains ont été rapportés : bénéfices sur la mémoire, l'attention et les fonction exécutives.

Le modafinil pourrait être utilisé dans le traitement de l'addiction à la cocaïne.

Une étude décrite par Dackis *et al*. teste en double aveugle le modafinil à 400 mg/jour contre placebo pour une durée de 8 semaines chez 62 patients. Le groupe modafinil avait de meilleurs résultats que le groupe placebo en terme d'abstinence.

Une autre étude décrite par Anderson *et al*. compare le modafinil (à 200 mg et 400 mg) versus placebo et démontre qu'il y a une diminution du craving et une augmentation de jours d'abstinence chez les patients sous modafinil en dehors de toute dépendance à l'alcool et en co-traitement à une thérapie individuelle.

- Les récepteurs noradrénergiques

La cocaïne inhibe les transporteurs noradrénergiques alpha 2 qui joueraient un rôle important dans la modulation des effets stimulants de la cocaïne. Par ailleurs, la prise chronique de cocaïne entraîne une surrégulation des transporteurs dans les zones du cerveau impliquées dans la rechute et le renforcement. L'utilisation d'agoniste alpha 2 aurait donc une utilité dans la prévention de la rechute.[45]

c. N-Acétylcystéine [24][27]

La N-Acétylcystéine est un agent mucolytique, antioxydant et est l'antidote en cas d'intoxication au paracétamol.

Elle permet de restaurer les taux de glutamate du noyau accumbens qui sont bas chez le rat en cas d'intoxication chronique à la cocaïne en procédant à l'échange de glutamate intracellulaire contre la cystine extracellulaire et permet de diminuer le comportement de recherche.

Larrow *et al*. ont procédé à une étude en double aveugle (N-acétylcystéine versus placebo) chez 13 volontaires dépendants de la cocaïne en milieu hospitalier. Ceux-ci ont reçu pendant 3 jours de la N-Acétylcystéine à la dose de 1200 mg/jour per os ou le placebo. La semaine suivante, lors d'une nouvelle hospitalisation, un cross over a été effectué. Une tendance à la diminution du craving est observée chez les patients sous N-Acétylcystéine et il existe une bonne tolérance de la molécule dans les deux groupes.

La Haute autorité de Santé propose d'utiliser la N-acétylcystéine hors AMM à la dose de 1200 mg/jour pendant 21 jours en traitement de sevrage et pour diminuer le craving.[19] Les doses peuvent être augmentées jusqu'à 2400 mg/j voire 3600 mg/j.

d. Immunopharmacothérapie [31]

Une nouvelle approche thérapeutique est l'approche immunopharmacothérapeutique.

Le vaccin dans le traitement de la dépendance de la cocaïne consiste en une molécule de cocaïne liée à une autre molécule facilement reconnaissable par le système immunitaire de façon à provoquer la production d'anticorps. Les molécules de cocaïne ne pourront pas atteindre le cerveau et plus particulièrement les récepteurs neuronaux car seront détruites par les anticorps. Si le cocaïnomane utilise à nouveau de la cocaïne, la drogue sera

reconnue et détruite avant de pouvoir faire effet. Le but est de supprimer l'euphorie liée à la cocaïne et les phénomènes de dépendance.

La compagnie de recherche Xenova a développé le TA-CD, un vaccin contre l'addiction à la cocaïne. Il se trouve en phase 2.

Une étude de 14 semaines évaluant la sécurité clinique, l'efficacité et la tolérance immune du vaccin a été effectuée chez 18 sujets dépendants à la cocaïne.

Dix patients ont reçu 4 injections de 100 µg du vaccin soit au total 400 µg sur 8 semaines et 8 autres patients ont reçu 5 injections de 400 µg du vaccin soit au total 2000 µg sur 12 semaines.

Les variables mesurées sont le titrage des anticorps spécifiques anticocaïnes et le dosage urinaire des métabolites de la cocaïne. Seize sujets ont terminé l'étude.

L'étude montre qu'il existe une bonne tolérance au vaccin ; aucun effet secondaire grave n'a été rapporté. Le groupe ayant reçu 5 injections de 400 µg avait un taux d'anticorps plus élevé et ce groupe avait significativement plus de dosages urinaires négatifs et rapportait un effet euphorisant atténué en cas de rechute, à 6 mois, comparativement au deuxième groupe.

Conclusions

La cocaïne est un puissant psychostimulant qui provoque une forte dépendance psychique. Son utilisation par voie injectable permet d'avoir des effets très intenses rapidement, mais en contrepartie, la descente est un moment particulièrement difficile pour ces patients consommateurs de cocaïne en intraveineux.

Notre travail de thèse a permis de rendre compte d'un effet secondaire particulier à la cocaïne utilisée en injectable, méconnu : des anémies ferriprives secondaires à une déplétion sanguine suite aux injections itératives.

Différentes propriétés spécifiques à la cocaïne pourraient concourir au risque de déplétion sanguine. Tout d'abord, les prises de cocaïne en intraveineux sont compulsives et nombreuses en raison de l'activation des circuits de la récompense par effet agoniste-like dopaminergique de la cocaïne. De plus, la cocaïne, à certaines concentrations, *in vivo* et *in vitro,* semble avoir des effets anti-agrégants plaquettaires, phénomène qui pourrait contribuer aux troubles de l'hémostase primaire au point d'injection.

Des témoignages de patients orientés sur l'hémostase ont permis de mieux cerner les moments d'injection de cocaïne. La plupart de ces patients utilisent la même expression : « c'est une vraie boucherie ! ». La notion d'urgence revient aussi régulièrement. Il fallait se dépêcher d'injecter afin de ressentir rapidement la montée tant recherchée. « Le high, le kick » était tout ce qui importe. La plupart des injecteurs ne se rendent plus compte qu'ils saignent au point d'injection. On peut ainsi dire raisonnablement que les injections itératives de cocaïne sont probablement à l'origine d'anémies ferriprives et ce diagnostic

étiologique doit pouvoir être évoqué par les médecins. On soulignera toutefois que notre faible nombre de cas incite à une étude plus large de l'hypothèse d'une anémie par déplétion sanguine chez les injecteurs de cocaïne.

Le médecin ayant un patient anémique dont le bilan revient négatif devrait penser à lui demander s'il prend des stupéfiants et plus particulièrement de la cocaïne en injectable. L'écoute est importante comme la relation de confiance dans ce colloque singulier entre le médecin et son patient. En effet, le patient doit pouvoir raconter à son médecin ses prises de cocaïne et décrire les moments des injections, ce qui aiderait à la démarche diagnostique. Inversement, le médecin soignant un patient toxicomane injecteur doit penser à réaliser des prises de sang afin de le supplémenter en fer en cas d'anémie par carence martiale.

La toxicomanie à la cocaïne n'a pas encore de traitement substitutif spécifique. La prise en charge d'un patient dépendant à la cocaïne doit être globale, à la fois médicamenteuse, sociale et psychothérapique. De nombreuses molécules sont en cours d'étude et certaines semblent prometteuses. Parmi celles-ci, le baclofène, utilisé comme antispasmodique dans les maladies neurologiques dégénératives paraît être efficace dans le risque de rechute et parfois dans la compulsion à l'injection. Là encore, des études sont indispensables.

Un vaccin qui permet aux individus vaccinés de produire des anticorps anticocaïnes est en cours de développement. En cas de prise de cocaïne après l'injection vaccinale, l'effet euphorisant de la cocaïne semble être atténué en raison d'une destruction des molécules de cocaïne avant qu'elles n'atteignent les récepteurs neuronaux centraux. Ce vaccin en essai

clinique phase 2, semble être bien toléré et semble être prometteur dans le traitement de la dépendance à la cocaïne.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Abramowicz JS, Sherer DM, Woods JR**. Acute transient thrombocytopenia associated with cocaine abuse in pregnancy. Obstet Gynecol. 1991; 78(3 Pt 2): 499-501.

2. **Anderson AL, Reid MS, Li S, et al.** Modafinil for the treatment of cocaine dependence. Drug and Alcohol Dependence. 2009; 104(1-2): 133-139.

3. **Baumann MH, Gendron TM, Becketts KM, Henningfield JE, Gorelick DA, Rothman RB**. Effects of intravenous cocaine on plasma cortisol and prolactin in human cocaine abusers. Biol. Psychiatry. 1995 ; 38(11) : 751-755.

4. **Benoit Nicolas**. De la coca à la cocaine. 2008 ; p92.

5. **Berger SP, Winhusen TM, Somoza EC, et al.** A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and lamotrigine pharmacotherapy of cocaine dependence. Addiction. 2005 ; 100 Suppl 1 : 58-67.

6. **Bodmer M, Nemec M, Scholer A, Bingisser R**. Consommation de cocaine. Importance en médecine d'urgence. 2008 ; 512-516.

7. **Burday MJ, Martin SE**. Cocaine-associated thrombocytopenia. Am. J. Med. 1991 ; 91(6) : 656-660.

8. **Carroll KM, Fenton LR, Ball SA, et al.** Efficacy of Disulfiram and Cognitive Behavior Therapy in Cocaine-Dependent Outpatients: A Randomized Placebo-Controlled Trial. Arch Gen Psychiatry. 2004 ; 61(3) : 264-272.

9. **Choquet S, Maloum K**. Hématologie. Ellipse Marketing ; 2007. p324

10. **Coblence F**. Freud et la cocaïne. Revue française de psychanalyse. 2002 ; 66(2) : 371.

11. **Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, Pettinati HM, O'Brien CP**. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. Neuropsychopharmacology. 2005; 30(1): 205-211.

12. **Del Giudice P**. Cutaneous complications of intravenous drug abuse. Br. J. Dermatol. 2004; 150(1): 1-10.

13. **Dericott Jon, Neil H, Preston Andrew**. L'injection à moindre risque. Apothicom. 2008. p183

14. **Domic Z, Richard D, Senon J, Ingold R, Toussirt M**. La Cocaine. Toxibase. 1996; (2).

15. **Fox HC, Jackson ED, Sinha R**. Elevated cortisol and learning and memory deficits in cocaine dependent individuals: relationship to relapse outcomes. Psychoneuroendocrinology. 2009; 34(8): 1198-1207.

16. **Frankowska M, Nowak E, Filip M**. Effects of GABAB receptor agonists on cocaine hyperlocomotor and sensitizing effects in rats. Pharmacol Rep. 2009; 61(6): 1042-1049.

17. **Gallouj K, Brichet A, Lamblin C, Wallaert B**. Pulmonary hemorrhagic syndrome after inhalation of cocaine. Rev Mal Respir. 1999; 16(4): 560-562.

18. **Gilbert O, Mathieu D, Hanquet O, et al.** Hemoptysis in a young man. Rev Mal Respir. 2006 ; 23(5 Pt 1) : 471-476.

19. **Haute Autorité de Santé**. Prise en charge des consommateurs de cocaïne. Février 2010 ; p35.

20. **Heesch CM, Steiner M, Hernandez JA, Ashcraft J, Eichhorn EJ**. Effects of cocaine on human platelet aggregation in vitro. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1996 ; 34(6) : 673-684.

21. **Heesch CM, Negus BH, Steiner M, et al.** Effects of in vivo cocaine administration on human platelet aggregation. The American Journal of Cardiology. 1996; 78(2): 237-239.

22. **Jouary T, Bens G, Lepreux S, Buzenet C, Taieb A**. Livedo nécrotique localisé après injection de cocaine. 2003 ; 130(5) : 537-540.

23. **Karila Laurent**. Addiction à la Cocaine. Flammarion Medecine-Sciences. 2009. 130p.

24. **Karila L, Weinstein A, Benyamina A, et al.** [Current pharmacotherapies and immunotherapy in cocaine addiction]. Presse Med. Avril 2008 ; 37(4 Pt 2) : 689-698.

25. **Kosten TR, Tucker K, Gottschalk PC, Rinder CS, Rinder HM**. Platelet abnormalities associated with cerebral perfusion defects in cocaine dependence. Biol. Psychiatry. 2004; 55(1): 91-97.

26. **Kugelmass AD, Oda A, Monahan K, Cabral C, Ware JA**. Activation of human platelets by cocaine. Circulation. 1993 ; 88(3) : 876-883.

27. **LaRowe SD, Mardikian P, Malcolm R, et al.** Safety and tolerability of N-Acetylcysteine in cocaine-dependent individuals. Am J Addict. 2006 ; 15(1) : 105-110.

28. **Lebeau B, Costes J, Velea D, Caro F**. La Cocaine : de la mythologie à la consommation de masse. 2006; (21): 1-16.

29. **Leissinger CA**. Severe thrombocytopenia associated with cocaine use. Ann. Intern. Med. 1990 ; 112(9) : 708-710.

30. **Lopez D, Martineau H, Palle C**. Mortalité liée aux drogues illicites. Etude d'une cohorte rétrospective de personnes interpellées pour usage de stupéfiants. 2004 .

31. **Martell BA, Mitchell E, Poling J, Gonsai K, Kosten TR**. Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence. Biological Psychiatry. 2005; 58(2): 158-164.

32. **McCann B, Hunter R, McCann J**. Cocaine/heroin induced rhabdomyolysis and ventricular fibrillation. Emerg Med J. 2002; 19(3): 264-265.

33. **Montoya ID, Richard AJ, Ataabadi AN, Atkinson J**. Hematological considerations in out-of-treatment drug users. Am J Drug Alcohol Abuse. 1998; 24(4): 627-634.

34. **Nelson S, Lerner E, Neeldmann L, Salvator A, Singer L**. Cocaine, Anemia, and Neurodevelopmental Outcomes in Children: A Longitudinal Study. J Dev Behav Pediatr. 2004 ; 25(1) : 1-9.

35. **OFDT**. Rapport 2010 -Drogues et usage de drogues en France. Etat des lieux et tendances récentes 2007-2009.[en ligne]. 2010 [consultation le 9 Mars 2010] ; http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/publi/rapports/rap10/epfxacq1.html

36. **Office des Nations Unies contre le Crime et la Drogue**. Rapport Mondial sur les Drogues 2007. http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2007/Executive_summary_French.pdf

37. **Office des Nations Unies contre le Crime et la Drogue**. Rapport Mondial sur les Drogues 2009. 2009 ; http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2009/Executive_summary_French.pdf

38. **Orizet C**. Toxicomanie à la cocaïne : réflexions à propos d'une expérience clinique de 16 mois dans un hôpital américain. 1989;

39. **Orser B**. Thrombocytopenia and cocaine abuse. Anesthesiology. 1991; 74(1): 195-196.

40. **Richard Denis**. La Coca et la cocai□ne. Paris : Presses universitaires de France ; 1994.

41. **Richard D**. Dictionnaire des drogues et des dépendances. Nouv. éd. Paris: Larousse; 2004.

42. **Roberts DC, Andrews MM, Vickers GJ**. Baclofen attenuates the reinforcing effects of cocaine in rats. Neuropsychopharmacology. 1996; 15(4): 417-423.

43. **Siegel AJ, Sholar MB, Mendelson JH, et al.** Cocaine-induced erythrocytosis and increase in von Willebrand factor: evidence for drug-related blood doping and prothrombotic effects. Arch. Intern. Med. 1999 ; 159(16) : 1925-1929.

44. **Stenner M, Stürmer K, Beutner D, Klussmann JP**. Sudden bilateral sensorineural hearing loss after intravenous cocaine injection: a case report and review of the literature. Laryngoscope. 2009 ; 119(12) : 2441-2443.

45. **Toussaint Marion**. Synthèse et évaluation de dérivés de tétrahydroisoquinoléine-hydantoine comme ligands sélectifs des récepteurs sigma 1. 2008 ;

46. **Véléa D, Caro F**. Actualités cliniques : nouvelles pistes pour la prise en charge de la cocaine. Toxibase. 2006; (21).

47. **Volcy J, Nzerue CM, Oderinde A, Hewan-Iowe K**. Cocaine-induced acute renal failure, hemolysis, and thrombocytopenia mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. Am. J. Kidney Dis. 2000 ; 35(1) : E3.

48. **Wilbert-Lampen U, Seliger C, Zilker T, Arendt RM**. Cocaine increases the endothelial release of immunoreactive endothelin and its concentrations in human plasma and urine: reversal by coincubation with sigma-receptor antagonists. Circulation. 1998; 98(5): 385-390.

49. **Younis N, Casson IF**. An unusual cause of iron deficiency anaemia in an intravenous drug user. Hosp Med. 2000 ; 61(1) : 62-63.