

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de pharmacie

ANNEE 1998



THESE N° 330 4

**APPROCHE DE LA TOXICITE CLINIQUE DE  
LA COCAINE PAR ENSEIGNEMENT ASSISTE  
PAR ORDINATEUR ( EAO)**



THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 7 décembre 1998

par

Ingrid JUERY  
Née le 5 mars 1974  
à Rodez (Aveyron)

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

Mr le Professeur Gérard Lachâtre  
Mme Marie Claude Baudrin Pharmacien  
Melle Hayat Lotfi. Maître de Conférence  
Mr le Professeur Alain Pineau  
Mr le docteur P.-J.-A. Villeger. Praticien hospitalier

Président  
Juge  
Juge  
Juge  
Juge

**UNIVERSITE DE LIMOGES****FACULTE DE PHARMACIE**

<b><u>DOYEN DE LA FACULTE :</u></b>	Monsieur le professeur GHESTEM Axel
<b><u>ASSESEURS :</u></b>	Monsieur le professeur HABRIOUX Gérard Monsieur DREYFUSS Gilles Maître de conférences
<b><u>PROFESSEURS :</u></b>	
<b>BENEYTOUT JEAN Louis</b>	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BERNARD Michel</b>	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
<b>BOSGIRAUD Claudine</b>	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
<b>BROSSARD Claude</b>	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD Jacques</b>	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT Philippe</b>	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CHULIA Albert</b>	PHARMACOGNOSIE
<b>CHULIA Dominique</b>	PHARMACOTECHNIE
<b>DELAGE Christiane</b>	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>GHESTEM Axel</b>	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>HABRIOUX Gérard</b>	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
<b>LACHATRE Gérard</b>	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH Christian</b>	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
<b>OUDART Nicole</b>	PHARMACODYNAMIE
<b><u>SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE- CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIF</u></b>	
<b>POMMARET Maryse</b>	

Je dédie cet ouvrage à mon père qui nous a quitté trop tôt.

Le souvenir et l'espérance sont deux frères jumeaux qui ne cessent de se tenir la main, quoique l'un regarde en avant et l'autre en arrière.

E. RAMBERT

MONSIEUR LE PROFESSEUR GERARD LACHATRE

Je vous exprime mes profonds remerciements pour m'avoir acceptée dans le Laboratoire de Toxicologie et de me faire l'honneur de présider ma thèse. Je vous remercie aussi de m'avoir fait découvrir la toxicologie par le biais de vos cours magistraux forts intéressants et forts utiles pour un pharmacien. Veuillez agréer l'expression de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR ALAIN PINEAU

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faite en acceptant de juger ma thèse. Je vous remercie être l'instigateur du projet Tox-Didact, de m' avoir donné les moyens techniques à sa réalisation et de très bons conseils tous au long de la création de cet ouvrage. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE DOCTEUR P.-J.-A. VILLEGER

Je vous remercie de votre participation active et du temps que vous m'avez accordé lors de la réalisation de cet ouvrage. Me faisant ainsi profiter de votre avis d'expert médical en Toxicologie Clinique, de tous les conseils. Votre présence dans ce jury de thèse est pour moi un plaisir et un honneur.

MADAME MARIE CLAUDE BAUDRIN

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faite en acceptant de juger cette thèse. Je vous remercie d'apporter à cet ouvrage un regard de professionnel de santé en tant que pharmacien d'officine dont l'activité peut mener à rencontrer des toxicomanes. Je vous remercie aussi de m'accueillir dans votre officine pour le stage de sixième année.

MADemoiselle HAYAT LOTFI

Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez accordé en acceptant d'être mon directeur de thèse. Je vous remercie de votre gentillesse, de votre patience, de votre bonne humeur, de votre disponibilité à mon égard, de tous les conseils et de tous les avis que vous m'avez accordée. Sans votre motivation le projet Tox-Didact n'aurais jamais abouti, à Limoges, ce dont je vous remercie encore. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR VIGNOLES

Je vous remercie de m'avoir fait profiter de vos connaissances en informatique et de vos nombreux conseils qui m'ont permis de mieux connaître ce milieu.

MONSIEUR ALAIN ORTEGA

Votre avis d'ingénieur en informatique, vos conseils techniques ont permis de faire de vous le coordinateur de ce projet. Veuillez trouver ici ma profonde reconnaissance.

FABIEN BRACHET

Je te remercie d'avoir participé activement à la mise en place du logiciel mais aussi d'avoir pris sur ton temps personnel pour le finir et apporter des corrections. Pour tout cela merci.

Je voudrais aussi remercier toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin à la réalisation de cet ouvrage.

## SOMMAIRE

INTRODUCTION :

CHAPITRE I : LA COCAÏNE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE :

I- Historique :

II- Production et trafic :

III- Etude descriptive :

IV- Propriétés physicochimiques :

V- Différentes formes de la cocaïne et leurs modes d'administrations :

VI- Les utilisateurs :

VII- Toxinocinétique :

7.1- Résorption :

7.2- Distribution - diffusion :

7.3- Métabolisation :

7.4- Elimination :

VIII- Pharmacologie :

8.1- Mécanisme d'action de la cocaïne :

8.2- Tolérance et dépendance :

IX- Toxicologie :

9.1- Les effets :

9.2- La toxicité aiguë :

9.3- La toxicité chronique :

X- Le sevrage :

10.1- Le « crash » :

10.2- Le manque :

10.3- L'extinction :

IX- Le traitement :

11.1- Le traitement des intoxications aiguës :

11.2- Le traitement du sevrage :

11.3- Les traitements du futur :

XII- Identification et méthodes d'analyse :

12.1- Identification de la cocaïne sous forme d'une poudre :

12.2- Analyse au niveau des différents milieux biologiques :

Conclusion

## CHAPITRE II : DEVELOPPEMENT D'UN CAS CLINIQUE :

Présentation du cas clinique :

L'examen clinique :

Les antécédents :

Les questions :

Diagnostic :

Mécanisme d'action :

Métabolisation :

Détection :

Examens :

Biologie :

Traitement :

Législation :

Questions de généralité :

## CHAPITRE III : PRESENTATION DU PROJET TOX-DIDACT :

I- Introduction :

II- Les points essentiels caractérisant ce logiciel :

III- Complémentarité et synergie dans la conception :

IV- Comment sera mobilisé cet important potentiel :

V- Complémentarité dans les moyens de diffusions :

VI Utilisation du logiciel :

6.1- Dossier patient :

6.2- Barre d'icônes :

6.3- Exemples de questions :

6.4 Complément d'information :

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

# **INTRODUCTION**

- L'homme a toujours été attiré par l'usage de substances en vue de soulager ses douleurs physiques et morales ou pour assouvir des plaisirs et accéder à des mondes irréels plus ou moins magiques. Ces drogues ont évolué au cours du temps, ainsi au début elles n'étaient composées que de plantes puis sont apparues les produits chimiques, hémisynthétiques et synthétiques. Aujourd'hui les drogues illicites les plus employées sont l'héroïne, le cannabis, la cocaïne ( en Limousin : héroïne 55 %, cannabis 5,2 %, cocaïne 1,8 % (1))

- Le fléau de la toxicomanie touche tous les milieux sociaux et représente donc un problème de santé publique majeur dans lequel le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer. Ainsi il doit pouvoir :

- \* répondre aux attentes des familles des toxicomanes et ce en les accueillant dans leur officine, si elles le désirent, en vue de répondre à leurs questions et leurs inquiétudes (2).

- \* vendre des préservatifs et des seringues ou des kits STERIBOX\* aux toxicomanes qui le désirent (3,4).

- \* sensibiliser les adolescents sur les problèmes de toxicomanie par l'intermédiaire de campagnes informatives. Ces préventions sont de trois types : (2)

- la prévention primaire c'est à dire avant qu'il y ait eu un contact entre l'individu et la drogue,

- la prévention secondaire ayant lieu lors des premiers stades de l'intoxication pour éviter l'usage chronique de la drogue,

- la prévention tertiaire a pour but d'effectuer une désintoxication et une réinsertion sociale du toxicomane.

- Toutes ces actions pourront être menées à bien grâce à un travail d'équipe entre les pharmaciens et les médecins mais aussi entre ces derniers et les centres départementaux de lutte contre la toxicomanie (1). Il sera nécessaire aux pharmaciens d'officine de bien connaître les toxicomanes (5,2), leur vocabulaire ainsi que les différentes drogues employées, illicites ou non. Il leur sera, aussi, utile d'avoir des connaissances en matière de législation (les peines d'emprisonnement et les amendes encourues en fonction des différents délits) pour répondre aux questions que peuvent se poser l'entourage des drogués.

- Afin de répondre à toutes ces attentes le pharmacien suit une formation au niveau des U.F.R de pharmacie. Avec l'évolution de l'informatique et du multimédia, notamment des E.A.O. (enseignement assisté par ordinateur), il serait intéressant d'utiliser de telles techniques au côté des méthodes traditionnelles d'enseignement. Elles peuvent s'avérer d'une grande utilité pédagogique pour une meilleure formation du pharmacien. Dans cet objectif le projet Tox-Didact est en cours de réalisation par l'association des enseignants de toxicologie des facultés de pharmacie.

- L'objectif de ce travail est de contribuer à la mise en place du logiciel Tox-Didact destiné à l'enseignement de la toxicologie. Notre étude se limite à l'intoxication par la cocaïne. Le premier chapitre est réservé à une étude bibliographique de la cocaïne. Le deuxième est consacré à l'approche de l'intoxication chronique de la cocaïne à travers un cas clinique en développant un organigramme pour une programmation ultérieure sur Authorware selon le concept de l'E.A.O. décidée par le groupe tox-didact. le dernier chapitre est réservé à la présentation de ce projet pour mieux comprendre sa genèse et son objectif.

# CHAPITRE I

## LA COCAÏNE :

### ETUDE

## BIBLIOGRAPHIQUE

## I- HISTORIQUE :

- En 3000 avant Jésus Christ, les Péruviens mâchaient déjà les feuilles de coca. Dès le début du 16<sup>me</sup> siècle, les Européens en connaissent cette utilisation, cependant elle n'a commencé à être étudiée qu'à partir de 1856 avec Samuel Percy qui décrit " la curieuse anesthésie buccale "(6).

- C'est en 1859 que la cocaïne fut isolée en tant qu'alcaloïde par Niemann et Lesser. Elle fait son entrée dans la thérapeutique entre 1870 et 1880 comme anesthésique local (6). Cette action d'anesthésique local fut utilisée par Van Holler dans la chirurgie oculaire. Sigmund Freud, en 1884, publia " Uber coca " où il rassemblait toutes les connaissances de l'époque sur la cocaïne, attirant ainsi l'attention du monde médical (7). Elle fut utilisée, par la suite, dans de nombreuses indications :

- \* comme stimulant,
- \* comme antiasthmatique,
- \* comme aphrodisiaque,
- \* dans les troubles digestifs,
- \* dans le traitement de la dépression,
- \* dans les cures de sevrage aux morphiniques,
- \* comme analgésique,
- \* comme anesthésique local.

- Ainsi le mélange de Bonain, soluté pour l'anesthésie locale dont la composition est :

- Phénol	1 g
- Menthol	1 g
- Chlorhydrate de cocaïne	1 g
- Chlorhydrate d'adrénaline	1 mg

est utilisé en badigeonnage ou en application locale pour l'anesthésie d'un tympan ou en obstétrique (6).

- La potion de San Christopher Hospital ou sirop de Brampton était indiquée dans les douleurs des états terminaux, les douleurs de l'œsophage ou de l'estomac et contre les vomissements. Sa formule est la suivante (6) :

- Chlorhydrate de morphine	5 à 100 mg
- Cocaïne	10 mg
- Ethanol	1,25 ml
- Sirop aromatisé	2,5 ml
- Eau chlorophormée à 5 %	q.s.p. 10 ml

- Cependant dès cette période Lewin et Erlenmeyer tentaient de démontrer la dangerosité de la cocaïne et même Freud fit machine arrière pour devenir un adversaire acharné de la cocaïne.

- L'histoire de la cocaïne serait incomplète sans citer deux boissons :

\* La première, le vin de Mariani commercialisé en France, en 1863 contenait au départ de l'extrait de cola qui fut remplacé par de l'alcool (6).

\* La seconde, le coca-cola® inventé en 1880 contenait lui aussi de l'extrait de coca. Il est retiré dès 1903 et remplacé par de la caféine (6).

- De nos jours aucune spécialité médicamenteuse ne contient de la cocaïne. On s'inspira de sa structure pour créer plusieurs séries de molécules nouvelles dont les anesthésiques locaux actuels de synthèse comme la xylocaïne (LIDOCAÏNE®) ou la procaïne (NOVOCAÏNE®). Quelques préparations magistrales comme le mélange de Bonain sont toujours effectuées de temps en temps et sont utilisées en ophtalmologie. Leur instabilité dans le temps les rend cependant peu intéressantes.

## **II- PRODUCTION ET TRAFIC :**

- La culture du cocaïer est contrôlée et l'emploi à des fins non médicinales est interdit selon la convention unique sur les stupéfiants de 1961 (8) cependant la réalité est différente.

- Les producteurs sont essentiellement représentés par trois pays Sud américains : le Pérou, la Colombie et la Bolivie; le Brésil et l'Equateur en produisent aussi mais en moindre quantité (11).

- Les trafiquants peuvent aisément circuler sur tout le continent d'Amérique du Sud. La cocaïne est exportée sous forme de pâte de coca ou sous forme de poudre moins volumineuse que les feuilles (11).

- Au départ la cocaïne a envahi les Etats Unis puis par la suite elle s'est propagée en Europe. Les itinéraires et les moyens de locomotion utilisés sont très variés : avion, bateau voire voiture pour les Etats Unis. Avant d'arriver en France elle transite par l'Espagne, le Portugal, les Antilles ou l'Afrique du Nord. La culture de la cocaïne est devenue en Colombie et Bolivie la première production nationale ce qui est à l'origine de la corruption et du chaos économique de ces pays (11).

- La France n'échappe pas à ce fléau, ainsi les interpellations dues à la cocaïne ont augmentées de 20,67 % en 1996 avec 1 658 arrestations et les saisies de 101,42 % soit 1 742 kg. De plus en 1997 les tendances montrent une nouvelle augmentation. En Limousin les prises de cocaïne étaient de 41 g en 1997 et de 40 g pour le crack dont la provenance est essentiellement Antillaise (9). Sur le marché le prix du gramme de cocaïne varie de 600 à 800 francs, le crack coûte de 200 à 400 francs l'unité (9).

- Pour exporter ou importer la cocaïne les trafiquants font preuve d'une grande imagination :

\* elle se trouve :

- + en suspension dans des boissons alcoolisées,
- + empesée au moyen d'une solution aqueuse sur des vêtements,
- + sous forme de faux pansements, de faux plâtres,
- + sous forme de vaisselles en faïence composées de cocaïne mêlée à une substance agglutinante séchant et durcissant à l'air.

\* les trafiquants avalent des sachets contenant de la cocaïne dont la grosseur peut atteindre celle d'une orange, ou les cachent dans l'ampoule rectale ou le vagin prenant le risque d'une rupture de ces sachets et donc d'une

overdose. Ces trafiquants sont appelés des “ body packets ” ainsi il a été retrouvé aux Etats Unis un individu ayant avalé 100 paquets de 5 grammes chacun de cocaïne pure à 85 à 90 % (10).





### III- ETUDE DESCRIPTIVE :

- La cocaïne est extraite de la feuille d'un arbuste, le cocaïer ou *Erythroxylum sp.* qui appartient à la famille des linacées. Il existe deux espèces :

\* *Erythroxylum coca* cultivée dans les régions tropicales humides : Bolivie ou Pérou.

\* *Erythroxylum novogranatense* cultivée dans des zones plus sèches : Colombie, Venezuela.

- C'est un arbuste d'un mètre à un mètre cinquante, à rameaux de coloration rougeâtre avec des feuilles ovales entières et courtement pétiolées. Les fleurs sont blanc jaunâtres pentamères avec comme fruits de petites drupes rouges. Les feuilles sont donc très caractéristiques avec un limbe légèrement acuminé, de taille de 6 cm de long sur 3 cm de large environ. De plus les deux nervures courbes, de part et d'autre de la nervure centrale, délimitent un espace ovalaire : l'aréa. Les feuilles ont une saveur amère, astringente et chaude. Leur odeur est faible quand elles sont fraîches mais très aromatiques quand elles sont sèches.

- Pour cultiver cet arbuste, des semis sont effectués, ils sont ensuite repiqués deux mois après environ. La récolte commencera deux ans plus tard et durera une cinquantaine d'années à raison de trois récoltes par an. Ces cultures s'effectuent entre 700 et 1800 mètres d'altitude et à une température allant de 8 à 26 degrés (12,13).



## IV- PROPRIETES PHYSICOCHEMIQUES :

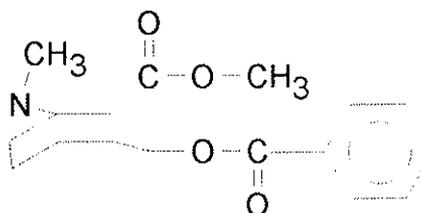
- La cocaïne se trouve dans les feuilles mélangées à des huiles essentielles, des flavonoïdes et des tanins. La teneur en alcaloïdes varie de 0,5 à 1,5 % en fonction des espèces et des régions de production. Ces alcaloïdes appartiennent à deux groupes selon leur structure chimique (6) :

\* les alcaloïdes dérivés de la N méthyl pyrrolidine qui sont tous volatiles :

- l'hygrine
- la cuxohygrine

\* Les alcaloïdes dérivés du pseudotropanol non volatiles. Ce groupe est sous divisé :

- la tropococaïne
- les esters ecgonines :
  - la truxilline,
  - la cinnamylcocaïne,
  - la cocaïne ou methyl benzoylecgonine



- L'extraction de la cocaïne se fait à partir des feuilles selon différents protocoles :

\* La méthode de Stas-Otto à l'aide de solvants organiques apolaires

(schéma 1) (13).

\* Par extraction avec de l'alcool acide (schéma 2) (13).

\* Par extraction par l'eau acide (schéma 3) (13).

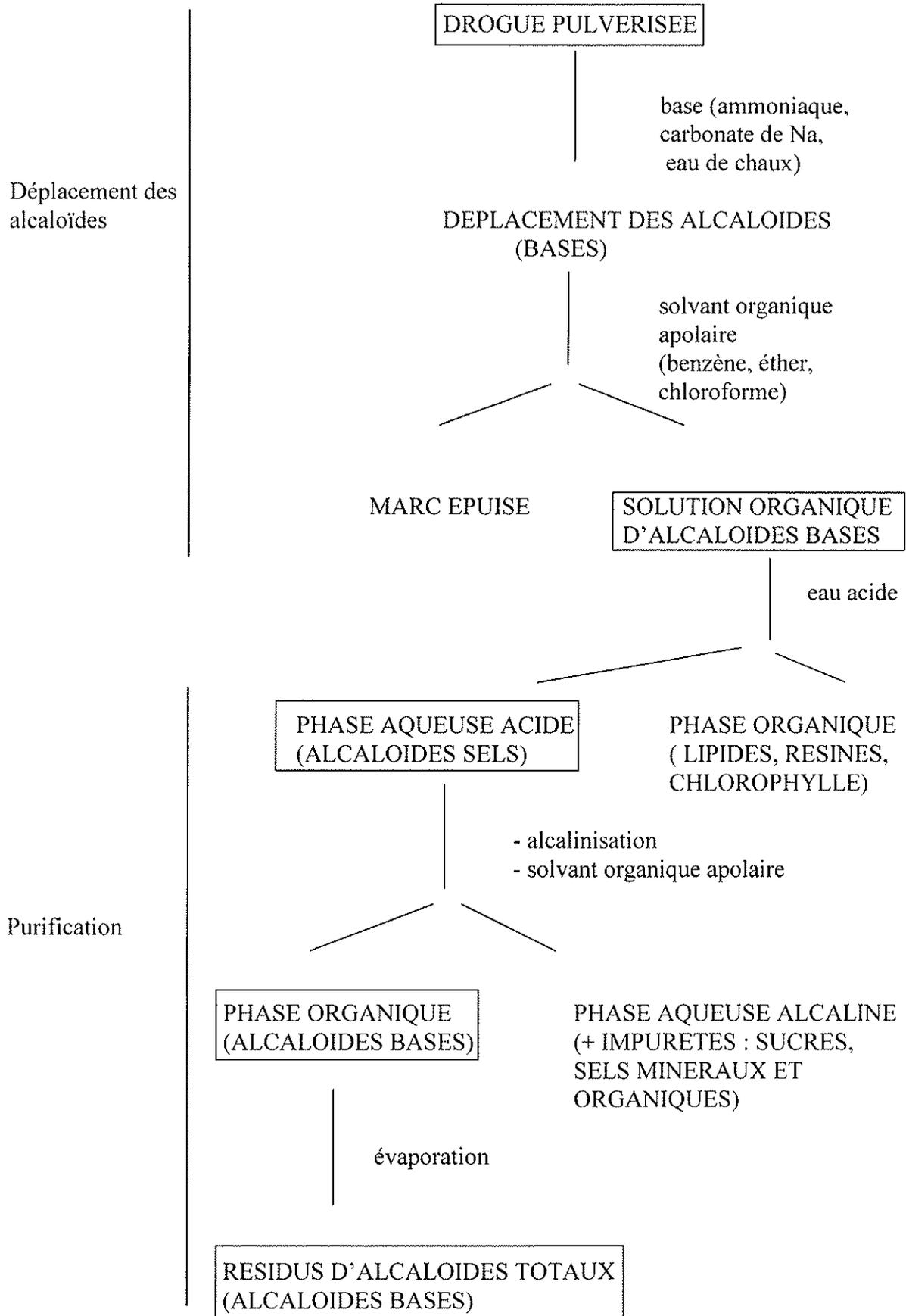
\* Par extraction par l'acide sulfurique (schémas 4) (9).

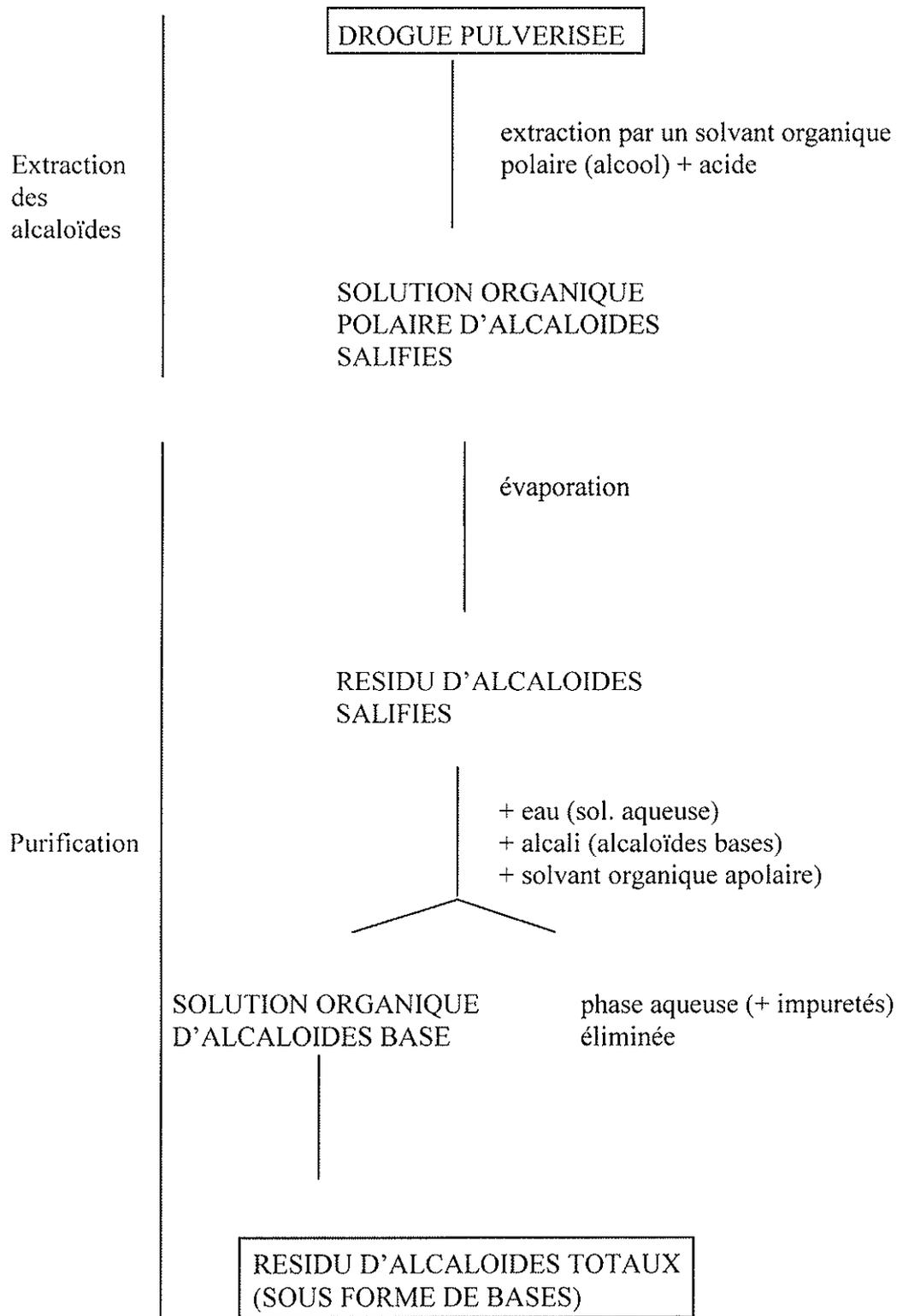
- Par ces méthodes on obtient une pâte de coca dont le titre varie de 40 à 70 % en pureté. L'addition de permanganate, en milieu sulfurique, à cette pâte de coca provoque une précipitation de la cocaïne qui sera lavée, purifiée par de l'acétone ou de l'éther puis séchée. On obtient alors de la cocaïne base à laquelle sera additionnée de l'acide chlorhydrique avant purification à l'aide d'éther ou d'acétone. Le produit fini est le chlorhydrate de cocaïne. Ces méthodes sont peu productives car 500 kg de feuilles sont nécessaires pour obtenir 1 kg de cocaïne. La production peut aussi être effectuée par hémisynthèse à partir de la méthylecgonine. Cette dernière est estérifiée par le méthanol en présence d'un excès de chlore, puis sera mise en contact avec de l'anhydride benzoïque.

- La "free base" se présente sous forme de cristaux incolores ou de poudre blanche cristalline dont le poids moléculaire est de 303,4 (16).

- Le chlorhydrate de cocaïne est une base faible sous forme d'une poudre cristalline blanche ou de cristaux incolores, inodores, de saveur amère, piquante provoquant une anesthésie de la langue. Elle est très soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool, soluble dans le chloroforme et insoluble dans l'éther (17). De plus il fond à une température de 197 degrés Celsius en se décomposant et son poids moléculaire est de 339,81 (16). Il contient au minimum 98 % de cocaïne dont la formule chimique est le chlorhydrate de benzoyl oxy-3-méthoxy-carbonyl-2-méthyl-8-aza-8 bicyclo [3,2,1] octane (1R,2R,3S,5S).

- Le crack est sous forme de granulés irréguliers ressemblant à du café soluble, de cailloux durs à aspect cristallin ou de paillettes, des morceaux de cire de savon ou d'une poudre blanche s'il est « coupé ». Sa couleur blanc crème peut varier du brun pâle au gris et il n'a pas l'odeur caractéristique du chlorhydrate. Il fond à une température de 98 degrés Celsius et se vaporise sans se décomposer (18).



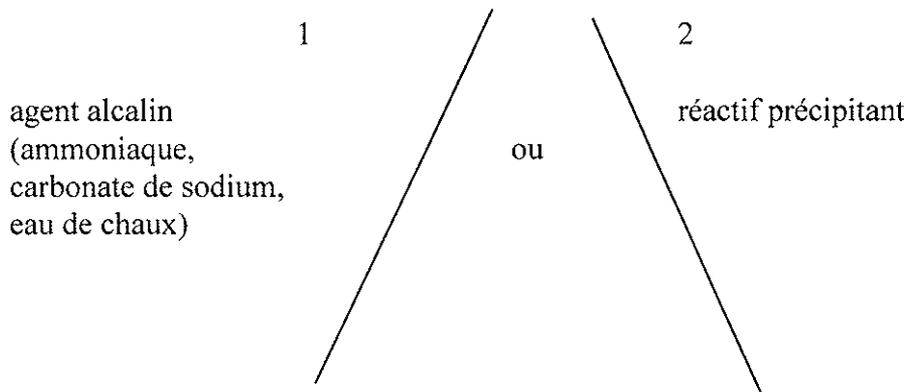


EXTRACTION PAR L'ALCOOL ACIDE

DROGUE PULVERISEE

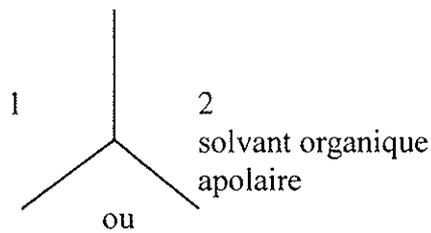
eau acide

SOLUTION AQUEUSE  
D'ALCALOIDES SALIFIES



PRECIPITE D'ALCALOIDES  
BASES

COMPLEXE RECUPERE  
(ALCALOIDES TOTAUX)



RECUPERATION

SOLUTION D'ALCALOIDES  
(SOUS FORME DE BASE)

EXTRACTION PAR L'EAU ACIDE

FEUILLE DE COCAINE

acide sulfurique  
+ kérosène

PATE DE COCA

carbonate de Na

ALCALOIDES

solution chlorhydrique

ROCK COCAINE

éther de pétrole  
ou alcool méthylique  
ou Hcl

COCAINE

EXTRACTION PAR L'ACIDE SULFURIQUE

## **V- DIFFERENTES FORMES DE LA COCAÏNE ET LEURS**

### **MODES D'ADMINISTRATIONS :**

- La voie d'administration varie en fonction de la forme de la cocaïne.
  
- Les feuilles sont mâchées par les habitants d'Amérique du Sud, leur résistance physique face à la fatigue, à la faim, aux maladies mais aussi aux hautes altitudes en est augmentée. Elles sont alors associées aux cendres d'une autre plante le chénopode pour former une pâte spéciale. La cocaïne est alors hydrolysée en benzylecgonine et en ecgonine qui sont 80 fois moins active que la cocaïne elle-même. La consommation moyenne par habitant et par jour varie de 50 à 500 g de feuilles (14,15,16).
  
- La pâte de cocaïne ou pasta est obtenue par extraction de la cocaïne à partir des feuilles et ce à l'aide d'acide sulfurique et de carbonate, puis elles sont dissoutes dans du kérosène. Cette pâte est titrée de 40 à 70 % en sulfate de cocaïne et elle est fumée par les habitants sous forme de cigarettes ou de gros cigares roulés dans du papier journal (le bazoka). Elle provoque des effets toxiques plus important que les feuilles mâchées (14,15).
  
- Toujours en Amérique latine, le " pitillo " qui est un mélange de tabac, marijuana et de cocaïne, est fumé par les jeunes des grandes villes péruviennes et boliviennes.
  
- La " free base " ou cocaïne base est une forme de cocaïne fumée. Elle est additionnée à du persil, du tabac ou de la marijuana puis fumée à l'aide d'une pipe ou en cigarette (15).

- Le chlorhydrate de cocaïne en tant que tel est soit sniffé, soit injecté. Le sniff est l'absorption par voie nasale de la drogue. Pour cela le toxicomane forme une ligne de poudre sur une surface lisse comme du verre ou un miroir. La ligne de cocaïne comporte 20 à 30 milligrammes de substance environ et a une longueur de 3 à 5 centimètres (10). Il est souvent « coupé » par du mannitol ou du lactose pour en diminuer sa pureté, ou additionné à de la caféine pour obtenir un effet stimulant supplémentaire ou encore associé à l'héroïne.

- Le crack est du chlorhydrate de cocaïne précipité par une base qui produit lors de sa synthèse par chauffage des craquements qui ont donné son nom à cette forme. Il est apparu dans les années 1980 et sa préparation est de deux types :

- \* L'ébullition : la cocaïne est mélangée à de l'eau et à du bicarbonate de soude, puis portée à ébullition. Deux phases se forment dont un liquide huileux jaune contenant la cocaïne base non soluble. La solidification est obtenue par refroidissement. On procède alors à son séchage (9)

- \* La poêle : la cocaïne est additionnée à de l'eau et à du bicarbonate de soude, puis chauffée dans une poêle jusqu'à disparition de l'effervescence. Ce mélange est ensuite séché (9).

Sa pureté est de 70 à 96 %. Le crack peut être additionné à du tabac ou du chanvre pour être fumé. Il provoque des effets rapides et intenses mais pendant un laps de temps très court. Il est fumé de différentes façons : sous forme de cigarettes, à l'aide de pipes spéciales (15). Il peut aussi se fumer à l'aide de canettes de bière ou de soda. La boîte est alors aplatie et percée de 6 à 8 trous sur un cercle de un centimètre de diamètre, sur cette surface est déposée de la cendre de cigarettes puis le "caillou". La fumée est aspirée par l'orifice initialement destiné à boire. Certains utilisent aussi de petites bouteilles de

plastique vides et ils aspirent la fumée à l'aide d'une paille fixée au milieu de la bouteille (19).

- La voie intraveineuse est la dernière voie utilisée. Elle est très dangereuse car le risque de surdosage est très important. Cependant certains toxicomanes n'hésitent pas à mélanger la cocaïne à l'héroïne. Ce mélange est appelé " speed ball ". L'injection des deux produits est simultanée ou l'héroïne sera administrée après la cocaïne. L'héroïne a différents rôles, en effet elle permet d'adoucir la " descente " existant après le plaisir induit par la cocaïne, mais elle permet aussi de calmer l'hyperexcitabilité engendrée par la cocaïne, elle permet enfin d'augmenter l'euphorie. Le toxicomane a alors un double « flash » (20).

- De même l'association de cocaïne et d'alcool est très fréquente. C'est d'ailleurs la plus courante. L'éthanol augmenterait l'euphorie procurée par la drogue et diminuerait les effets de la " descente " (20).

## **VI- LES UTILISATIONS :**

- La cocaïne a été, pendant longtemps, une drogue utilisée par les milieux aisés à cause de son coût ce qui contribuait à limiter son utilisation. Ainsi, au début du siècle, seul les milieux du spectacle et les hautes classes de la société étaient touchés. Elle a ensuite été prise par des cadres surmenés mais aussi par des sportifs (21) (sprinters, sauteurs et pilotes automobiles sont les plus cités) pour augmenter leur vigilance et leurs performances. De

nos jours, elle se trouve dans tous les milieux et implique autant les personnes aisées que les travailleurs en “ col bleu ” ou les étudiants.

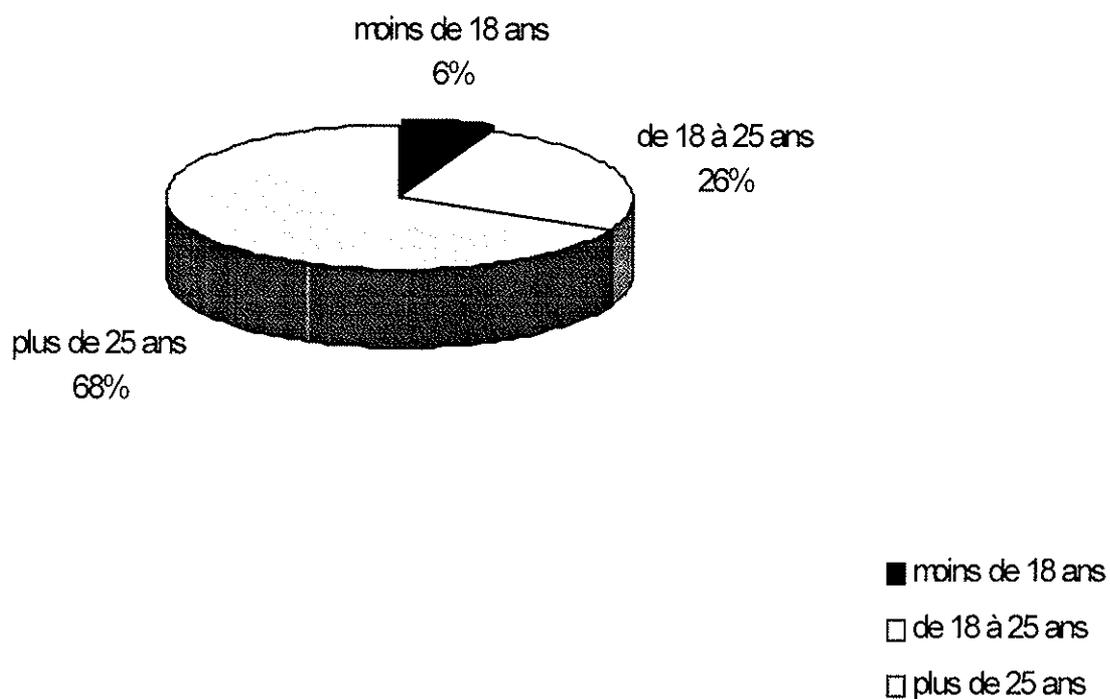
- Au départ la cocaïne est le plus souvent prise lors d'une soirée en groupe et rarement d'une façon solitaire. En outre la prise s'effectue de manière épisodique. Il est à noter que la première prise entraîne essentiellement des sensations désagréables comme des nausées, des insomnies, de l'énervement (22).

- La cocaïne est dangereuse car le risque de passer du groupe récréatif cité précédemment au groupe toxicomane est très élevé. On évalue ce risque à 90 % des cas. (22) En 1995, 85 % des utilisateurs de cocaïne étaient des hommes, 85 % étaient sans profession et 57 % étaient sans domicile fixe, enfin toutes les tranches d'âge sont concernées (schéma page suivante).

- Les doses par prises sont variables en fonction des individus et du stade de la toxicomanie. Ainsi, au départ, un gramme de drogue permettra trois « shoots », ensuite une prise nécessitera 1 à 3 grammes. Pour finir, chez les grands toxicomanes, les doses prises par voie nasale, seront de 3 à 5 grammes en une seule fois.

- Comme cela a déjà été mentionné l'utilisation à des fins thérapeutiques et pharmacologiques sont très limitées et actuellement son usage en est essentiellement illicite.

### Utilisateurs en fonction de l'age



## VII- TOXICOCINETIQUE :

### 7.1- LA RESORPTION :

- Elle est fonction de la voie d'administration.

#### 7.1.1 LA VOIE ORALE :

- La prise de cocaïne par voie orale a peu été étudiée mais deux théories existent en fonction des auteurs. Certains estiment que la cocaïne est hydrolysée par l'acide chlorhydrique au niveau de l'estomac ce qui en diminuerait sa toxicité car elle est alors peu réabsorbée. D'autres pensent, au contraire, qu'elle est réabsorbée en milieu alcalin au niveau de l'intestin où elle est sous forme non ionisée et ce lors d'une prise de cocaïne sous forme de capsule de gélatine. Cette théorie expliquerait pourquoi les Péruviens mâchent les feuilles de coca avec des cendres de chénopode qui sont basiques (23).

- Le pic plasmatique varie de 40 ng/ml chez les nouveaux utilisateurs qui recrachent la salive, à 250 ng/ml chez les consommateurs habituels qui eux avalent la salive, et ce pour une prise identique (16).

#### 7.1.2 LA VOIE PULMONAIRE :

- Elle permet une réabsorption importante grâce à la grande surface que forment les alvéoles. La bio disponibilité de la drogue est donc importante (33 à 77 %) malgré une vasoconstriction locale induite par la cocaïne elle-même (23), car elle est sublimée en

particules de 2 à 3 microns (24). Ainsi, 50 mg de crack fumé correspond à 32 mg de chlorhydrate de cocaïne injectée par voie intraveineuse et le maximum de la concentration plasmatique est atteint en quelques secondes voire en quelques minutes (25). Le pic plasmatique après une dose fumée de 50 mg est de 250 à 350 ng/ml (16). De plus la drogue atteint la circulation cérébrale très rapidement. Ce délai est estimé à 6 à 8 secondes (23).

#### 7.1.3 LA VOIE INTRANASALE :

- Elle est similaire à la précédente mais la résorption est aussi limitée par la vasoconstriction locale au niveau des capillaires du nez. La biodisponibilité de la drogue varie alors de 20 à 60 % en fonction de la variabilité individuelle et de la vasoconstriction (21). Ainsi, la prise de 100 à 255 mg de cocaïne induit un pic plasmatique moyen de 370 ng/ml, maximal au bout de 50 minutes (16).

- Dans les deux cas la résorption est très rapide et la drogue est détectée dans le sang dès la troisième minute après la prise.

#### 7.1.4 LA VOIE INTRAVEINEUSE :

- Elle est plus ou moins utilisée à cause de sa dangerosité. Elle permet une biodisponibilité de 100 %. La concentration sanguine diminue de moitié 45 à 90 minutes après l'injection. De plus, les effets de la cocaïne disparaissent plus rapidement par cette voie d'administration que lors de la prise nasale. La drogue met deux fois plus de temps pour atteindre la circulation cérébrale que lorsqu'elle est fumée (23). Cependant une dose de 23 mg administrée par voie intraveineuse produit des effets identiques à ceux d'une

prise par voie nasale de 100 mg (24) et pour une injection de 40 mg de chlorhydrate de cocaïne le pic plasmatique varie de 200 à 520 ng/ml (16).

- En plus de ces voies “ classiques ”, le toxicomane utilise de temps en temps d'autres voies comme la voie sous-cutanée, la voie intra- rectale ou vaginale.

### 7.2- DISTRIBUTION DIFFUSION :

- La cocaïne diffuse très rapidement dans l'organisme et elle est soluble dans les graisses. Ceci explique le passage massif de la drogue dans le cerveau où elle peut être stockée. Sa concentration à ce niveau reste élevée et elle est supérieure à celle du plasma. En effet, elle traverse la barrière hémato-méningée rapidement pour atteindre une concentration cinq fois plus importante que celle du plasma dans les premières minutes. Puis, grâce à sa lente élimination au niveau du cerveau, elle peut atteindre des concentrations vingt fois plus élevées que celle du plasma (26). Il est à noter que la cocaïne et ses métabolites traversent par diffusion passive la barrière transplacentaire. La benzoylecgonine diffuse mieux que la cocaïne, elle est stockée puis relarguée progressivement dans la circulation du fœtus (16). Enfin, son volume de distribution est de 1,2 à 2 litres par kilogramme et sa clairance est de 2 litres par minutes (16,26,28).

### 7.3- LE METABOLISME :

- Le métabolisme de la cocaïne demeure mal connu. De nombreux métabolites ont été mis en évidence. L'ecgonine méthylester et la benzoylecgonine constituent 80 % d'entre eux environ (20 à 40 % pour le premier et 30 à 50 % pour le deuxième), mais ils sont inactifs. La norcocaïne et la benzoynorcocaïne forment 5 % de ces métabolites seulement, mais ils sont pharmacologiquement actifs et toxiques. C'est surtout le cas pour la benzoynorcocaïne (25,16).

- La cocaïne reste sous forme inchangée dans une proportion de 5 % (27) à 9 % (28). Le pourcentage restant soit environ 5 % est constitué d'ecgonidine, de la norecgonidine méthylester, d'hydroxycocaïne et d'hydroxybenzoylecgonine (25).

- Trois mécanismes sont décrits en ce qui concerne les voies de métabolisation :

\* Une de ces voies est celle des estérases. La cocaïne est rapidement hydrolysée par des estérases d'origine mi-plasmatisque, mi-hépatique dont la pseudocholinestérase. Elle conduit à la benzoylecgonine et à l'acide benzoïque qui sont tous deux inactifs (25).

\* La benzoylecgonine serait formée par une voie encore incertaine. Elle ferait appel à une hydrolyse spontanée non enzymatique (25).

\* La dernière voie métabolique est une N-déméthylation ainsi qu'une oxydation hépatique faisant intervenir le cytochrome P 450. Elle aboutit à la synthèse de la norcocaïne et de métabolites hépatotoxiques (25).

- Un déficit en pseudocholinestérase et, plus largement, un déficit en enzymes hépatiques conduit à une métabolisation plus importante par le cytochrome P 450 et donc à une toxicité hépatique plus grave. Ainsi, un individu ayant un déficit génétique en pseudocholinestérase peut mourir lors de l'administration de 10 à 20 milligrammes de cocaïne si elle est associée à un anesthésique local. Cela est donc dû à l'absence de la métabolisation (29). Il en est de même lors de la présence d'inducteurs enzymatiques agissant sur ce cytochrome P 450, dans l'organisme.

- Lors de l'association de la cocaïne avec de l'alcool, il apparaît un nouveau métabolite le cocaéthylène : un éthylester de benzoylecgonine qui est plus toxique que la cocaïne seule (18). Sa demi-vie est de une heure et demi. Cela permet une durée d'action de la drogue légèrement plus longue. En effet de la demi-vie la cocaïne est de une heure seulement (30). De même lors de l'utilisation du crack un autre métabolite se crée : l'anhydroecgonine méthyl ester (16).

#### 7.4- L'ELIMINATION :

- L'élimination est urinaire sous forme inchangée (5 % environ ) ou sous forme de métabolites dont la benzoylecgonine en représente près de 50 % à elle seule. Cette élimination est fonction de la voie d'administration. C'est ainsi qu'elle est de 50 minutes lors d'une intraveineuse et de 75 minutes pour une administration par voie intranasale. La demi-vie plasmatique de la cocaïne varie de 19 à 168 minutes avec une moyenne d'une heure. Celle de la benzoylecgonine est de 6 heures et celle de la benzoylméthylecgonine est de 4 heures. Les métabolites sont ainsi retrouvés dans les urines

jusqu'à 60 heures environ après l'administration de la drogue et jusqu'à 5 jours chez le fœtus et le nouveau-né qui ont une activité enzymatique moindre en raison de l'immaturation de ce système (26). D'autres voies d'élimination mineures existent comme les cheveux, la salive, la sueur...

## **VIII- LA PHARMACOLOGIE :**

### **8.1- LE MECANISME D'ACTION DE LA COCAÏNE :**

- La cocaïne est avant tout un anesthésique local vasoconstricteur, mais elle a aussi une action sur le système nerveux sympathique, au niveau périphérique, ainsi qu'une action centrale par inhibition de la recapture des catécholamines. Selon la classification de Lewis établie en 1928 la cocaïne appartient au groupe EUPHORICA c'est à dire " calmant de la vie affective ". Il s'agit cependant un psychostimulant majeur (31).

- La cocaïne a été utilisée par le passé comme anesthésique local. Cette propriété est actuellement utilisée pour reconnaître la cocaïne parmi d'autres drogues. En effet l'application d'un peu de poudre de cocaïne sur la langue provoque son anesthésie. Elle a été la source d'inspiration de la synthèse de produits dérivés utilisés comme anesthésiques locaux : la procaïne (NOVOCAÏNE ® ), la lidocaïne (XYLOCAÏNE® ). La cocaïne provoque une accumulation de dopamine et une hyperactivation du système de récompense qui se traduit cliniquement par le phénomène de " flash ". Elle perturbe les mécanismes de

feed-back et elle induit, ensuite, une déplétion en dopamine. Ce qui soutendrait les manifestations regroupées sous le terme de “ descente ”(16).

#### 8.1.1 LE MECANISME D’ACTION DE L’ANESTHESIE LOCALE :

- La cocaïne est donc un anesthésique de surface ou stabilisant de membrane. Elle bloque la conduction du potentiel d’action au niveau périphérique et au niveau cardiaque. Son action se situe au niveau des canaux sodiques voltage dépendants. Ces canaux permettent la propagation de l’influx nerveux par passage successif sous forme activée ou ouverte et inactivée ou fermée. La cocaïne va se fixer sur les récepteurs intracellulaires de ces canaux et les bloquer sous la conformation inactivée ce qui empêche la conduction de l’influx axonal. Cette inactivation est d’autant plus importante que les canaux étaient précédemment sous forme ouverte. En effet, seuls les canaux ouverts sont blocables par conséquent il faudra attendre l’ouverture de ceux qui sont fermés. Ceci explique le délai d’action. De plus, l’ionisation de la molécule joue un rôle important. Ainsi, seule la forme non ionisée peut traverser les parois cellulaires mais à l’intérieur de la cellule seule la forme ionisée est active (33).

- Cette anesthésie locale est réversible et dose dépendante. Les fibres non myélinisées de petit calibre sont plus touchées que les fibres myélinisées de gros diamètre. L’anesthésie apparaît 20 secondes à 4 minutes après l’administration et elle dure de 10 minutes à une heure en fonction de la concentration de la solution utilisée (33). Enfin, elle a une puissance d’anesthésie deux fois plus importante que celle de la procaïne (NOVOCAÏNE®) qui est considérée comme l’anesthésique local de référence. Par contre, la lidocaïne est quatre fois plus active que la procaïne et donc deux fois plus que la cocaïne

### 8.1.2 L'ACTIVITE SYMPATHOMIMETIQUE :

- La deuxième activité de la cocaïne est son action sympathomimétique au niveau central. Elle agit par inhibition de la recapture des catécholamines et par augmentation de la sécrétion de ces dernières au niveau des glandes surrénales et des ganglions sympathiques. Ceci explique en partie les effets périphériques induits par la drogue.

- Au niveau central, elle provoque une diminution de la recapture et une augmentation de la libération de la dopamine, de la sérotonine, de l'acétylcholine et de l'adrénaline. Bien que le mécanisme neurobiologique des effets de la cocaïne soit mal connu, il semblerait qu'elle pourrait diminuer la sensibilité d'activation des récepteurs D2 ou autorécepteurs et qu'elle augmenterait celle des récepteurs D1 ou post-synaptiques. Ces actions mettraient en jeu une diminution de la concentration des protéines Gs qui agissent sur les récepteurs D1 et inversement elle ferait intervenir une augmentation des protéines Go qui agissent sur les récepteurs D2 (34). De même l'utilisation chronique de cocaïne induit une diminution temporaire de la concentration des récepteurs dopaminergiques (35). On rappellera que les récepteurs dopaminergiques ont une action sur les fonctions motrices, mentales, endocriniennes et sensorielles.

- Ce mécanisme provoquerait une augmentation de l'activité dopaminergique à différents niveaux (36) :

\* Le système réticulaire d'activation module les informations sensorielles afférentes, les impulsions motrices efférentes et régule la vigilance et l'excitation du cortex cérébral. Il serait donc stimulé lors de l'absorption de cocaïne.

\* L'hypothalamus régule la libération des hormones issues de l'hypophyse.

On aura donc une hypersécrétion d'hormones sexuelles : FSH, LH mais aussi des hormones adénocorticotrophiques : ACTH et de la TSH ainsi que des hormones régulant la prolactinémie : PRF et PIF et enfin de l'hormone de croissance GH.

\* Les noyaux centraux régulant les mouvements involontaires et de posture seraient détériorés. Cela induirait une perte de la coordination.

\*Le cortex cérébral est le centre de l'analyse de l'information et de l'initiation de l'activité motrice volontaire. La cocaïne déformerait les stimuli sensoriels et inhiberait l'activité motrice.

- Les effets de la drogue sur la fonction sérotoninergique au niveau du système nerveux central vont altérer les fonctions veille sommeil.

- Toutes ces modifications au niveau central expliquent les actions centrales (euphorie, dépression...) et périphériques (convulsions, troubles cardiaques...) de la cocaïne.

## 8.2- LA TOLERANCE ET LA DEPENDANCE :

### 8.2.1 DEFINITIONS :

- La tolérance est une “ diminution des effets de la drogue nécessitant toujours des doses plus importantes pour obtenir les même effets ” (37). Certains auteurs évoquent trois types de tolérance :

- \* une tolérance métabolique due à l'accélération de la biotransformation de la drogue lors de l'usage chronique,
- \* une tolérance fonctionnelle provoquée par des compensations au niveau des récepteurs enzymatiques,
- \* une tolérance comportementale c'est à dire une capacité à compenser les effets de la drogue.

- La pharmacodépendance ou addiction est "l'état résultant de l'absorption périodique ou continue de certaines substances chimiques et dans lequel le sujet a besoin de continuer son intoxication" (37). Là aussi il existe différents types de dépendance :

- \* la dépendance physique apparaît lors de l'éviction de la drogue, ce qui provoque le plus souvent des effets inverses à ceux habituellement induits par celle-ci. Cela serait dû à l'adaptation de l'organisme qui présente un nouvel équilibre perturbé par l'absence de drogue,
- \* la dépendance psychique représente le désir compulsif de recherche de la drogue et de la consommer de façon répétée pour avoir du plaisir ou pour ne pas être mal.

### 8.2.2 LES EFFETS DE LA COCAÏNE :

- La cocaïne agit comme un psychostimulant. Tous les auteurs sont d'accord pour admettre que la cocaïne est une des drogues dont le pouvoir d'addiction est le plus important et ce d'autant plus que la consommation est chronique. Cela serait

essentiellement dû à la modification des concentrations en neurotransmetteurs. La tolérance s'installe rapidement et ce quelles que soient les voies d'administration. De même, la dépendance psychique est admise par tous. Elle est très importante et elle se déclare rapidement. La dépendance apparaîtrait après un mois seulement d'utilisation (19). Par contre, pendant longtemps, les chercheurs pensaient que la dépendance physique était inexistante avec la cocaïne, mais de récentes études affirment le contraire (38,39).

## **IX- LA TOXICOLOGIE:**

- La cocaïne est donc un psychostimulant majeur avec une action anesthésique locale, vasoconstrictrice et sympathomimétique.

### **9.1 LES EFFETS INDESIRABLES :**

- Les effets sont multiples et ils touchent des fonctions majeures de l'organisme.

#### **9.1.1 LES EFFETS PSYCHOLOGIQUES :**

- Au niveau psychologique, la cocaïne a de nombreuses actions qui sont celles recherchées par le toxicomane averti ou par le débutant. Elle induit ainsi une augmentation de la vigilance, de la confiance en soi, mais aussi une stimulation intellectuelle avec une diminution de la sensation de fatigue et de faim, une hyperactivité, une hyper lucidité, un bien être général et une euphorie. Ces effets sont ceux recherchés par les toxicomanes. Ces

personnes apparaissent alors agitées voire excitées, loquaces, bavardes avec un jugement appauvri (40).

- Cependant ces actions psychologiques ont un revers avec en fonction de la dose, une anorexie, une angoisse, un accès maniaque, des épisodes délirants. A hautes doses on observera de l'anxiété, une dysphorie, des attaques de panique, des psychoses, de la paranoïa, des crimes et des suicides. Ainsi 50 % des cocaïnomanes présentent des troubles de l'humeur, 20 % présentent des troubles cyclothymiques voire un syndrome maniaco-dépressif et 30 % font un épisode dépressif manifeste (21,29); 30 à 40 % d'entre eux ont des hallucinations auditives (39).

Ces effets seraient dus à l'inhibition de la recapture des catécholamines au niveau central.

#### 9.1.2 LES EFFETS CARDIOVASCULAIRES :

- Au niveau cardio-vasculaire, la cocaïne n'a que des effets délétères. Ils seraient eux aussi dus à l'augmentation des catécholamines, à la diminution du flux sodique du à la propriété anesthésique local et à l'accumulation intracellulaire d'ions calcium. Cela induit des dommages myocardiques (nécrose et fibrose) en provoquant des sténoses au niveau des artères coronaires. Ainsi 60 % des cocaïnomanes souffrent d'athérosclérose malgré leur jeune âge (23). De même 93 % des morts dues à la cocaïne auraient une origine cardiovasculaire (41).

- Au niveau clinique, on observe une hypertension artérielle dose dépendante. Elle concerne à la fois la pression systolique et diastolique. Ainsi 25 mg de cocaïne

provoquerait une augmentation de 15 à 20 % de la pression sanguine (42). Cette hypertension artérielle est accompagnée d'une tachycardie et d'une arythmie dans un premier temps. L'administration de 25 à 100 mg de cocaïne par voie nasale induit une augmentation du pouls de 8 à 10 battements par minutes (42).

- La vasoconstriction des coronaires, la myocardite, la cardiomyopathie, l'ischémie myocardique et la myonécrose surviennent ensuite. Ces troubles sont associés à de nombreux problèmes secondaires comme une fibrillation ventriculaire, une arythmie ventriculaire, des asystolies... Dans ce contexte la mort subite est fréquente (42).

- Ces effets sont dose dépendants. Ainsi, à faible dose, le symptôme principal est l'augmentation de la fréquence cardiaque. A forte dose, le toxicomane peut subir un arrêt cardiaque. Ces effets sont également influencés par le nombre de prises quotidiennes et par la durée d'utilisation de la cocaïne (27).

### 9.1.3 LES EFFETS PULMONAIRES :

- Les complications pulmonaires sont, elles aussi, très nombreuses et ce d'autant plus que la cocaïne est fumée. C'est particulièrement le cas lors de l'utilisation du crack ou de la free base. En effet, la distribution de la cocaïne dans la circulation pulmonaire est très augmentée par cette voie d'administration (23). La fumée du crack au niveau pulmonaire induit une augmentation des macrophages pulmonaires et donc une bronchiolite oblitérante avec un poumon " crack lung ". Cela se traduit par une tachypnée, des douleurs thoraciques et une hémoptysie.

- De même l'asthme est exacerbé à cause de l'irritation provoquée par l'activité sympathique. Ainsi, une étude montre qu'un tiers des fumeurs de cocaïne ont une respiration sifflante, bruyante et irrégulière avec des pauses respiratoires (6).

- L'étape suivante est l'apparition d'œdème pulmonaire et d'un épanchement de gaz ou d'air à différentes localisations des poumons. Ainsi des pneumomédiastins, des pneumopéricardes, et des pneumothorax sont détectés. Le mécanisme de leur apparition n'est pas clair, le dysfonctionnement du ventricule gauche ou l'altération de la perméabilité des capillaires pulmonaires peuvent en être l'origine (30).

- Les effets à long terme de la cocaïnomanie sont mal établis. Cependant les fonctions pulmonaires sont affaiblies et la diffusion des capacités en dioxyde de carbone est diminuée et ce malgré la non démonstration au spiromètre. Les fonctions pulmonaires sont cependant affaiblies. Ainsi une étude portant sur 19 utilisateurs de " free base " montre que plus de la moitié d'entre eux présentent des problèmes respiratoires avec notamment une dyspnée (29). Enfin, la drogue provoque une dépression respiratoire par action centrale. Tous ces effets induisent, en plus, lors d'une intoxication aiguë, une acidose respiratoire (10).

#### 9.1.4 LES EFFETS NEUROLOGIQUES :

- Au niveau neurologique, les troubles sont là aussi dose dépendant. Les premiers symptômes sont des tremblements, des maux de têtes, des crises hypertensives dus à la vasoconstriction. La cocaïne est un agent hyperthermisant et cette élévation de la température corporelle résulte de trois phénomènes. La première action est directe sur le

centre régulant la température, l'augmentation de la production de chaleur est aussi due à l'accroissement de l'activité musculaire; la dernière cause est la vasoconstriction qui diminue les échanges thermiques (23,43).

- La cocaïne induit aussi, une diminution du seuil épileptogène. Elle provoque ainsi des crises épileptiques partielles ou généralisées. Les convulsions peuvent apparaître 30 minutes à 1 heure après la dernière prise de cocaïne (20).

- Le chlorhydrate de cocaïne provoque des accidents vasculaires cérébraux d'origine hémorragique ou ischémique. On assiste aussi à la création d'anévrismes par l'intermédiaire d'un vasospasme. De même l'atrophie cérébrale est très courante (21).

#### 9.1.5 LES EFFETS RENAUX :

- Les complications rénales reposent sur plusieurs mécanismes. Le premier est une rhabdomyolyse dont le mécanisme est mal connu, il serait dû à un accès fébrile et à une crise d'épilepsie. La rhabdomyolyse est une destruction du muscle strié qui s'accompagne de contractures douloureuses des muscles, d'une myoglobinurie et d'une élévation sanguine de certaines enzymes. Ainsi le rapport LDH<sub>1</sub> sur LDH<sub>2</sub> augmente ainsi que les créatines kinases (CK). Ces dernières sont souvent retrouvées à des taux importants, une crise de rhabdomyolyse fait augmenter les CK à 12 000 UI/litre voire beaucoup plus, alors que la normale est de 15 à 130 UI/litre. De plus avec un taux de CK à 28 000 UI/litre les troubles rénaux commencent à se développer (23).

- La deuxième cause est la présence possible d'une coagulation intravasculaire disséminée qui est une hémorragie avec disparition du fibrinogène du sang circulant, de façon soudaine et dont l'origine peut être toxique (23).

#### 9.1.6 LES EFFETS ENDOCRINOLOGIQUES :

- La cocaïne a aussi une action au niveau endocrinologique par l'intermédiaire du système adrénergique. Elle devrait induire une hyperthyroïdie avec une stimulation de la TSH (thyroïd stimulating hormone) cependant, lors du dosage sur les cocaïnomanes, cette anomalie n'est pas relevée (44).

- L'augmentation des concentrations dopaminergiques par inhibition de la recapture et l'augmentation de la libération de celle-ci, fait apparaître une hypoprolactinémie lors de la prise de cocaïne et une hyperprolactinémie pendant l'abstinence temporaire selon certains auteurs (44). D'autres auteurs estiment que les résultats obtenus lors des études sont si différents qu'aucune conclusion ne peut être tirée (29).

#### 9.1.7 LES EFFETS HEPATO-GASTROLOGIQUES :

- De sévères désordres gastro-intestinaux ont été relevés lors de l'utilisation de la cocaïne. Ils débutent par de simples nausées et vomissements, ensuite une perforation gastro-intestinale peut apparaître chez les jeunes utilisant du crack, ainsi que des colites voir des colites pseudomembraneuses. L'administration de la drogue par voie orale, intraveineuse et intra nasale peut induire des ischémies intestinales (23).

- Enfin il apparaît une augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT...). Une hépatotoxicité a été retrouvée chez de nombreux toxicomanes cependant son origine n'est pas claire, la cocaïne provoquerait des lésions nécrotiques au niveau des veines centrolobulaires. Elle peut être induite par la cocaïne elle-même ou par une hépatite virale. En expérimentation animale il a été démontré chez la souris que la cocaïne se métabolise en intermédiaire hépatotoxique : la norcocaïne qui subirait une N hydroxylation et une oxydation (15,16).

#### 9.1.8 LES EFFETS SUR LES FONCTIONS SEXUELLES :

- Les fonctions sexuelles sont aussi touchées. La cocaïne a longtemps été utilisée comme aphrodisiaque en application locale. Il est vrai qu'à petites doses elle est stimulante cependant elle inhibe les fonctions sexuelles. En effet, à long terme elle rend impuissant en inhibant l'éjaculation et en rendant l'érection difficile. Elle peut aussi entraîner une gynécomastie chez l'homme (45). De plus elle induit une perte du contrôle des fonctions intellectuelles et on peut observer des compulsions sexuelles (48).

#### 9.1.9 LES EFFETS OBSTETRICAUX :

- La proportion des femmes toxicomanes enceintes était, en France, de 0,45 % en 1980 et de 1 % en 1991 (28). Le diagnostic de grossesse est d'autant plus difficile que la cocaïne induit une irrégularité des cycles menstruels : une dysménorrhée voire une aménorrhée (28,29), avec une anovulation. De plus ces grossesses ne bénéficient que très rarement d'un suivi médical.

- La cocaïne est toxique pendant tous les trimestres de la gestation. Le risque d'avortement spontané est accru, ainsi que celui d'avoir un enfant prématuré. Le risque d'enfanter des bébés dont le poids de naissance est inférieur à la normale est aussi augmenté. De même le taux de mortalité de ces nourrissons est très élevé. En effet la benzoylecgonine qui est le premier métabolite de la cocaïne persiste quatre jours chez les nouveau-nés, car il ne peut pas la métaboliser aussi rapidement qu'un adulte à cause de l'immaturation de son système enzymatique, notamment des cholinestérases (29). Les malformations congénitales sont très nombreuses : micro encéphalite, trouble urinaire congénital, dysfonctionnement neuronal, lésions kystiques corticales, infarctus cérébral...

- Dans le cas où il survivrait, il aura un développement anormal et de faibles performances scolaires, sans parler du sevrage après la naissance (6). Ainsi lors de ce dernier le nouveau-né présente des troubles digestifs à titre de nausées et de vomissements, une perte de poids, mais aussi des insomnies, de l'hypertonie et de l'hyperflexie. Des morts subites peuvent aussi survenir (28).

- Enfin en ce qui concerne le placenta, des complications peuvent se présenter avec apparition d'un hématome rétro placentaire et d'un décollement précoce du placenta qui sont nocifs pour le fœtus et pour la mère (48,50).

- Il sera déconseillé aux femmes d'allaiter leur enfant car la cocaïne et ses métabolites passent dans le lait maternel où leur concentration est 8 fois plus importante que dans le plasma. En effet, le lait est riche en lipides et ces produits sont très liposolubles (16).

#### 9.1.10 EFFETS OCULAIRES ET OTORHYNOLARYNGOLOGIQUES

- Ces toxicités existent lors de l'utilisation chronique de la cocaïne. Ainsi l'ulcération des gencives apparaît lors de l'administration de cette drogue par voie orale. Des rhinites chroniques, des sinusites, des altérations olfactives mais aussi des nécroses et des perforations de la cloison nasale lors d'une prise nasale de cocaïne ont été relevées ainsi que des rougeurs des narines et de la lèvre supérieure voire de l'eczéma. De plus il est à noter que les sniffeurs chroniques ont tendance à renifler toute la journée. Au niveau oculaire elle induit des kératites, des défauts de l'épithélium cornéen et des neuropathies optiques (16).

#### 9.1.11 LES EFFETS INDIRECTS :

- Les complications indirectes sont surtout et essentiellement des infections avec un taux de séropositivité au virus du SIDA d'autant plus important que la voie intraveineuse est utilisée. Cependant il a été démontré que la prévalence de l'infection par le VIH chez les fumeurs de crack est 2,4 fois supérieure à celle des non-fumeurs car il induit des impulsions sexuelles (18). Il a été aussi noté des tuberculoses, des présences de colonies de staphylocoques dorées (29) lors de l'administration de la cocaïne par voie intra nasale ou lors de l'administration du crack.

- De plus la cocaïne entraîne un affaiblissement général dû à une dénutrition, à une mauvaise hygiène alimentaire et corporelle et à une chute du système immunitaire par stimulation du système sympatho-surrénalien et donc une synthèse de corticoïdes qui sont immunosuppresseurs (48).

## 9.2 LA TOXICITE AIGUË :

- L'utilisation de la cocaïne entraîne donc des morts subites. Toutefois la dose létale et les concentrations sanguines létales sont variables en fonction des individus. Ainsi il a été démontré que l'absorption par voie orale de 0,5 gramme de cocaïne entraîne la mort. Pour les autres voies d'administration la dose mortelle est fonction de chaque personne c'est à dire fonction de la tolérance propre. Les effets lors d'une prise de cocaïne sont dose dépendants. Ainsi pour une dose croissante, les symptômes seront classés en trois phases chronologiques :

\* la phase de stimulation précoce avec :

- une diminution de la fatigue,
- une euphorie, une excitation,
- une insomnie,
- des nausées, des vomissements,
- des contractions musculaires,
- une hypertension, une bradycardie,
- une pâleur cutanée,
- une mydriase,
- une augmentation du rythme et de l'amplitude respiratoire.

\* la phase de stimulation avancée est caractérisée par :

- des convulsions tonico-cloniques,
- une augmentation du pouls et de la tension artérielle,
- une arythmie, une tachycardie,
- un nystagmus,

- une cyanose, dyspnée avec une respiration irrégulière et inefficace,
- une paranoïa avec des délires de persécution.

\* la phase dépressive tardive avec :

- une paralysie musculaire,
- une perte de conscience et abolition des réflexes,
- une défaillance circulatoire avec disparition du pouls,
- une défaillance respiratoire avec cyanose,
- la mort.

Cette dernière phase correspond à l'overdose (23).

### 9.3 L'INTOXICATION A LONG TERME (CHRONIQUE) :

- La cocaïne a non seulement une toxicité aiguë mais aussi une toxicité à long terme très importante et ce sur de nombreuses fonctions de l'organisme. Ainsi elle induit un amaigrissement important, des troubles du sommeil, de l'attention, une dépression alternée avec des phases d'agitation. Elle entraîne aussi une grande confusion mentale et des troubles cardiaques. De même la perforation de la cloison nasale est courante lors des sniffs répétés.

- Des psychoses paranoïaques graves avec violence sont très fréquentes. Le cocaïnomanie à l'impression constante d'être surveillé, épié, poursuivi et menacé ; Il a des délires ectoparasites, le toxicomane a l'impression, par un mécanisme d'hallucinations

visuelles et tactiles, de voir et de sentir des vermines et des insectes sur son corps ce qui l'incite à se gratter parfois jusqu'au sang (52,53).

## **X LE SEVRAGE :**

- Le syndrome de sevrage est " l'ensemble des troubles somatiques sévères dont souffre le toxicomane en état de dépendance physique lorsqu'il n'est plus sous l'influence de sa drogue habituelle "(37). Ainsi selon la définition, un syndrome de sevrage apparaît seulement si la dépendance physique existe, or certains auteurs mettent en doute la pertinence de l'existence d'une dépendance physique.

- Le sevrage de la cocaïne est beaucoup mieux supporté que celui avec les opioïdes et les accidents sont rares. Aussi le sevrage brutal est, en théorie, la meilleure méthode. Selon Gawing et Elliwood, le syndrome d'abstinence peut être divisé en trois phases (43) :

- \* le crash ou effet rebond immédiat après l'arrêt,
- \* le manque,
- \* l'extinction ou phase chronique.

### **10.1 LE " CRASH " :**

- Il est caractérisé par une fatigue extrême et dure quelques jours. Au début une intense dépression, une agitation et une anxiété sont les principaux symptômes. Une à

quatre heures après la dernière prise le besoin de reprendre de la cocaïne est si intense qu'il supplante le besoin de dormir. Pendant ce laps de temps des sédatifs sont administrés pour réduire l'agitation et induire le sommeil. L'hypersomnie est alors prolongée. Cependant, pendant les phases de réveil, le risque de suicide est non négligeable à cause de la dépression et de l'anxiété. Il est à noter aussi que pendant les trois à quatre nuits suivantes, on observe une augmentation des mouvements des yeux dont la caractéristique est leur rapidité. Après un minimum de trois journées, le sommeil normal réapparaît (43).

## 10.2 LE MANQUE :

- Il est caractérisé par des symptômes inverses à ceux provoqués par la cocaïne. Ils sont très fluctuants, et augmentent en intensité lors des 12 à 96 premières heures. On observe alors une diminution très nette de l'énergie ainsi qu'un désintérêt pour l'environnement, des désordres majeurs de l'humeur et une dépression. Si l'abstinence est supportée pendant 6 à 18 semaines, la grande fatigue et la dysphorie sont nettement améliorées. Cependant le besoin et l'envie de reprendre de la cocaïne sont toujours très présents. La sévérité de ces symptômes dépend de l'importance de l'abus de la cocaïne. Ainsi les utilisateurs intermittents ou récréatifs ne présentent pratiquement aucun de ces troubles (43).

### 10.3 L'EXTINCTION :

- La dernière phase est l'extinction ou la phase chronique. Elle dure de quelques mois à plusieurs années après la dernière prise de cocaïne. Pendant toute cette période l'envie de recommencer à se droguer est toujours très présente, surtout lors de la présence de signaux stimulants la prise. Ces signaux sont, en fait, une association d'idées entre un objet (miroir, seringue, poudre...) et la prise de cocaïne. Selon certains auteurs il faudrait maintenir l'ex-toxicomane dans un milieu isolé (hôpital ou maison de repos) pendant environ un an (43).

## XI- LE TRAITEMENT :

- Le traitement des cocaïnomanes est divisé en trois phases :

- \* le traitement de l'intoxication aiguë,
- \* le traitement du syndrome d'abstinence,
- \* le traitement pour la prévention des rechutes.

- Malgré ceci, il apparaît comme mal défini et les médicaments actuels sont peu efficaces. Le traitement de l'intoxication aiguë ou overdose passe essentiellement voire exclusivement par l'utilisation de spécialités médicamenteuses alors que pour les deux autres phases les médicaments sont associés à une psychothérapie (55).

## 11.1- LE TRAITEMENT DES INTOXICATIONS AIGÜES :

- Il n'existe aucun consensus mais différentes propositions.

### 11.1.1 LES TRAITEMENTS CHIMIOTHERAPIQUES :

- Les symptômes principaux et les plus délétères étant au niveau **cardio-vasculaire**, la restauration d'une bonne hémodynamique est primordiale et ce à l'aide de nombreuses spécialités. Les bêta bloquants sont utilisés, c'est ainsi que le propranolol (AVLOCARDYL®) est intéressant pour lutter contre l'hypertension et la tachycardie due à l'hyper stimulation des catécholamines. Il est, cependant, peu efficace dans les intoxications très sévères et ne diminue pas, dans ces cas là, le taux de mortalité. De plus il pourrait augmenter la vasoconstriction préexistante et diminuer le débit sanguin au niveau des coronaires. Il sera administré soit par voie orale, soit en intraveineux en fonction de l'état de conscience du toxicomane. La posologie est de 40 à 80 mg toutes les 6 heures par voie orale et de 1 mg avec un maximum de 6 mg pour la voie injectable (42).

- Le labétalol (TRANDATE®) est un alpha et bêta-bloquant. Il a été proposé et permettrait un meilleur contrôle de la tension artérielle (49).

- L'esmolol (BREVIBLOC®) un alpha-bloquant dont la demi-vie est plus courte que le labetalol permet un contrôle optimal de la tension artérielle (57).

- Les modulateurs calciques comme la nitrendipine (BAYPRESS®) sont indiqués dans la détresse cardiaque et l'arrêt respiratoire. Ils induisent une vasodilatation ce qui facilite le travail cardiaque tout en étant peu cardiopresseur. De plus ils préviennent aussi les convulsions. Actuellement, la nitrendipine (BAYPRESS®), la nifédipine (ADALATE®) et la nicardipine (LOXEN®) sont utilisés. Le diltiazem (TILDIEM®) peut être indiqué mais cela est à confirmer. Il est cependant à noter, que le vérapamil (ISOPTINE®) est contre indiqué (49).

- Les dérivés nitrés sont efficaces chez l'animal. Ils ont été utilisés chez l'homme mais se sont révélés peu concluants (49).

- **Les convulsions** apparaissent souvent. Ainsi le traitement en première intention repose sur les benzodiazépines qui, outre leurs propriétés anticonvulsivantes, sont en plus anxiolytiques, hypnotiques et myorelaxantes. Elles sont donc très intéressantes. Le diazépam (VALIUM®) est le plus utilisé et apparaît comme le médicament de choix pour traiter ces convulsions. Il est administré en intraveineuse lente à une posologie de 10 à 20 mg pour un adulte et de 0,2 à 0,5 mg/kg pour un enfant (15,56).

- La chlorpromazine (LARGACTIL®), un neuroleptique, donne de bons résultats expérimentalement. Elle diminue la mortalité et permet de réduire l'agitation psychotique. Il en est de même avec l'halopéridol (HALDOL®). Ainsi Gawin les administra à des patients ayant des épisodes de paranoïa : 2 cocaïnomanes reçurent 5 à 20 mg d'halopéridol en voie orale et 2 autres 100 à 500 mg de chlorpromazine toujours en voie orale. Ces patients rapportaient une diminution importante de la paranoïa, ainsi qu'une baisse des

sensations désagréables induites par la stimulation due à la cocaïne, sans détecter pour autant un effet sur l'euphorie (20).

#### 11.1.2 LES AUTRES TRAITEMENTS :

- Il faut contrôler les voies aériennes pour permettre une respiration normale. La surveillance de la température est aussi primordiale car la cocaïne provoque une hyperthermie pouvant induire elle-même des convulsions et des délires. L'hémodialyse et l'hémoperfusion ne sont pas indiquées car la drogue se trouve essentiellement dans le cerveau et elle est liposoluble (57). Si le toxicomane est dans le coma, il est conseillé de lui administrer par voie intraveineuse du glucose hypertonique : 25 grammes pour un adulte soit un soluté de 50 ml à 50 % si l'état des veines le permet (58).

#### 11.2 LE TRAITEMENT DU SEVRAGE :

- Lorsque la phase critique est passée, on conseillera au toxicomane un sevrage. Pour cela on lui proposera différents médicaments et une psychothérapie.

- Certains médecins estiment que le traitement du sevrage de la cocaïne doit être fonction de la voie d'administration de la drogue. Ainsi lorsqu'elle est prise par voie nasale les troubles majeurs sont d'ordre psychosocial et cognitif. Ainsi le traitement serait essentiellement psychosocial. Par voie intra nasale, ils estiment que le toxicomane nécessite un traitement psychiatrique et lors de l'utilisation de la voie intraveineuse une aide psychiatrique importante et un traitement à base de médicaments sont indispensables.

### 11.2.1 LES ANTIDEPRESSEURS :

- Les antidépresseurs agissent au niveau du syndrome de sevrage au niveau duquel l'humeur est dysphorique. La désipramine (PERTOFRAN®), un antidépresseur imipraminique, est utilisée pour la désintoxication et le maintien de l'abstinence à la cocaïne. Son action est fonction de plusieurs éléments. Ainsi elle est plus bénéfique si le toxicomane utilise la cocaïne seule et non une association de cocaïne et d'héroïne par exemple. De même elle est peu efficace si le syndrome dépressif est sévère. De plus elle serait inutile dans la prévention de la rechute (41). Cependant les imipraminiques induiraient une période d'abstinence plus longue et diminueraient l'envie de drogue de 80 % selon une étude de Rosecan qui portait sur 25 sujets (20). L'imipramine (TOFRANIL®), un autre imipraminique, a été testé mais il présente plus d'effets secondaires que la désipramine pour une activité similaire aussi il n'est à priori pas utilisé.

- La fluoxétine (PROZAC®), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, a été étudiée en clinique. Cependant elle apparaît comme inefficace aussi bien dans le traitement du sevrage que dans la dépendance et ce, que la cocaïne soit employée seule ou associée à l'héroïne (41).

- Le lithium (TERALITHE®) a une place à jouer dans le traitement des cocaïnomanes. Ainsi il bloquerait les effets électrophysiologiques, neurochimiques et comportementaux induits par la drogue. De plus il serait bénéfique pour les patients dépressifs, maniaques et / ou ayant des troubles cyclothymiques (15,20).

### 11.2.2 LES ANTICONVULSIVANTS :

- La carbamazépine (TEGRETOL®) est un anticonvulsivant. Elle est administrée à une posologie de 200 à 800 mg 2 à 4 fois par jour. Elle supprime le besoin de cocaïne et en diminue l'utilisation. Cependant là encore, elle est peu efficace dans les cas sévères (41).

### 11.2.3 LES DOPAMINOSTIMULANTS :

- Les médicaments ayant une action sur les fonctions dopaminergiques sont apparus comme pouvant être intéressants. Ainsi ils seraient moins toxiques que la cocaïne tout en ayant le même effet, ils seraient donc utilisés comme la méthadone l'est pour l'héroïne. Malheureusement ce traitement est le plus souvent compromis par les effets secondaires de ces spécialités : troubles gastro-intestinaux (nausées, douleurs abdominales), maux de tête, troubles cardio-vasculaires, hypertension artérielle, psychoses. Aussi aucun n'est à l'heure actuelle utilisé en pratique (41).

- La bromocriptine (PARLODEL®) indiquée dans le traitement de l'hyperprolactinémie a été évaluée. Elle diminuerait le besoin de cocaïne (41). Ainsi une étude menée, en double aveugle, par Tennant et Sagerian montre que lors d'une administration de 100 mg d'amantadine (MANTADIX®) et de 2,5 mg de bromocriptine deux fois par jour, le désir de reprendre de la cocaïne diminue fortement. Cependant cette étude n'a pas eu de contrôle versus placebo (20). De même une autre expérimentation montre que le besoin de cocaïne induit par l'administration en intraveineuse de drogue, diminue avec une prémédication de 2,5 mg de bromocriptine (20).

- Le flupentixol (FLUANXOL®) est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques dont les effets sont antidépresseurs à faible dose, à fortes doses il est considéré comme un neuroleptique. Il a été utilisé avec une efficacité inconstante (41).

- Le tryptophane et la tyrosine, deux acides aminés précurseurs de la dopamine, ont été administrés lors de cures de sevrage mais la preuve de leur efficacité réelle n'a pas été apportée (41).

- La lévodopa (SIMENET®) n'atténue peu ou pas les symptômes de l'abstinence après l'arrêt de l'utilisation de la cocaïne (41).

- Cette voie, qui au départ semblait intéressante par la possibilité d'augmenter les concentrations dopaminergiques dans le cerveau comme le fait la cocaïne, est en fait très décevante et elle est peu utilisée.

#### 11.2.4 LES VITAMINES :

- Il est apparu que les trois quarts des cocaïnomanes présentent un déficit en vitamines notamment en vitamine C, vitamine B6 (pyridoxine), vitamine B1 (thiamine) et tyrosine. On ne sait pas si ce déficit est dû à la cocaïne elle-même ou à la dénutrition. Ainsi lors du traitement les patients seront supplémentés en ces vitamines (29).

### 11.2.5 LA PSYCHOTHERAPIE :

- La psychothérapie est indispensable dans le traitement du syndrome de sevrage d'un cocaïnomanes. Elle nécessite une confiance importante du toxicomane dans le thérapeute pour mener au succès. Il existe différentes approches psychothérapeutiques. Tout d'abord l'initiation à l'abstinence où le but principal est de casser le cycle dans lequel le toxicomane prend de la cocaïne et est euphorique puis déprimé ce qui l'incite à reprendre de la drogue. Le traitement est donc fonction des besoins spécifique du patient. Il se fait essentiellement avec, lors de thérapies de groupes entre toxicomanes mais aussi lors de thérapies familiales, de couples, et individuelle. Enfin le patient sera " sorti " de son milieu habituel et ce en changeant d'appartement et de numéro de téléphone par exemple. Le besoin de l'hospitalisation doit être évalué au cas par cas, pour certains thérapeutes alors que d'autres la conseillent systématiquement (43,61).

- Le traitement psychothérapeutique comprend aussi la prévention de la rechute. Elle est effectuée à l'aide de la thérapie comportementale. Pour cela le patient sera mis devant des situations lui rappelant la drogue ou pendant lesquelles avant il prenait de la cocaïne. Il faut aussi lui remémorer les effets négatifs et les conséquences négatives qu'il subissait lors de l'abus de cocaïne. Le succès de cette phase est augmenté par le maintien d'une longue thérapie. De plus aux Etats-Unis il existe une association des cocaïnomanes anonymes dont l'organisation repose sur le même principe que celle des alcooliques anonymes (43).

### 11.3 LES TRAITEMENTS DU FUTUR :

- Tout d'abord de nombreuses études cherchent à connaître les différents sous type de récepteurs dopaminergiques mais aussi toutes les structures moléculaires entrant en jeu dans les effets de la cocaïne.

- Ainsi des études sont menées sur des rats auxquels est injectée une protéine associée à un analogue de la cocaïne. Cela a permis de stimuler le système immunitaire et donc la production d'anticorps anticocaïne. Si on injecte alors, à ces rats " immunisés " de la cocaïne la réponse psychomotrice est beaucoup moins importante et les concentrations de cocaïne dans le cerveau sont nettement diminuées. Elles sont moins importante dans le striatum et dans le tissu cérébral, respectivement de 52 % et de 77 % (34). Cela permet d'envisager peut être la création d'un " vaccin " contre l'action de la cocaïne. Cependant de nombreuses questions persistent, notamment la durée de l'immunisation et le risque pour l'homme d'un tel vaccin.

- De même d'autres recherches immunologiques sont en cours. Ainsi par l'intermédiaire d'anticorps ou d'autres agents externes, des chercheurs tentent de modifier le taux et /ou le mode de métabolisation de la cocaïne (34).

- En conclusion on peut dire que le traitement actuel des troubles aigus et du sevrage de la cocaïne est bien pauvre mais de nombreuses recherches sont en cours et laissent espérer une possible réussite.

## XII- LES IDENTIFICATIONS ET LES METHODES

### D'ANALYSE

#### 12.1- IDENTIFICATION DE LA COCAÏNE SOUS FORME D'UNE

#### POUDRE :

##### 12.1.1 TEST DE COLORATION :

- Un précipité violet de permanganate de cocaïne est obtenu lors du mélange de la cocaïne avec une solution de 5 % d'alumine de potassium additionnée à une solution de permanganate de potassium à 1 %. Un précipité brun apparaît quand elle est additionnée au réactif de Bouchardat c'est à dire une solution iodo-iodurée (23,27).

- Le test de Scott est un autre test colorimétrique qui se déroule en trois étapes pour éviter le risque de faux positifs. La première étape consiste à ajouter à la poudre à identifier, cinq gouttes d'une solution de 2 % de thiocyanate de cobalt dissous dans une solution d'une part d'eau pour 96 part de glycérine. Après agitation une couleur bleue apparaît immédiatement si la poudre est de la cocaïne. La deuxième phase est l'addition d'une goutte d'acide chlorhydrique concentrée. La couleur bleue doit disparaître pour laisser place à une couleur rose. La dernière étape est l'adjonction de chloroforme. Après agitation la couche chloroformique prend une couleur bleue intense. La poudre ne sera identifiée comme cocaïne que si les trois expériences sont révélées positives (64).

### 12.1.2 TEST OLFACTIF :

- Il est réalisé à l'aide de sodium méthanolique ou d'hydroxyde de potassium (un gramme d'hydroxyde de potassium ou de sodium dissous dans 20 ml de méthanol). La substance à identifier est séchée puis humidifiée avec le réactif, après évaporation de l'excès d'alcool on compare l'odeur du produit obtenu à celle de la cocaïne pure(64).

### 12.1.3 REACTION MICRO CRISTALLINE :

- 2 mg de l'échantillon à identifier est dissous dans une goutte d'acide chlorhydrique 1N que l'on place sur une lame de microscope. A ceci est additionnée une goutte d'une solution composée par 1 g de chlorure platinique dissous dans 20 ml d'eau. Les cristaux sont comparés avec un grossissement de 100 au microscope avec une autre lame préparée dans les mêmes conditions avec de la cocaïne (64).

## 12.2 ANALYSE DANS LES DIFFERENTS MILIEUX

### BIOLOGIQUES :

#### 12.2.1- LES DIFFERENTS MILIEUX :

Le plus souvent ce n'est pas la cocaïne qui est retrouvée car sa demi-vie est de une heure seulement mais ses métabolites qui sont l'ecgonine et la benzoylecgonine dont les demi-vies sont respectivement de quatre et six heures. La durée d'élimination de ses

métabolites dépend de deux facteurs : la quantité de cocaïne absorbée ou injectée et la pureté de la drogue. Leur recherche se fait essentiellement dans le plasma, l'urine, les cheveux et les poils, la salive et la sueur.

#### 12.2.1.1 Le plasma :

- La drogue ou ses métabolites sont détectables dans différents milieux. Ainsi dans le plasma les mesures doivent être effectuées dans un délai de 12 heures au maximum après la dernière prise. De plus il est à noter que l'hydrolyse de la cocaïne continue dans les tubes de prélèvement aussi faut-il ajouter dans ces derniers du fluorure de sodium à 0,25 % pour limiter cette réaction et les conserver à une température de  $-15^{\circ}\text{C}$  (16,64).

#### 12.2.1.2 L'urine :

- Les métabolites sont détectables dans l'urine pendant 48 heures en moyenne. Ainsi la benzoylecgonine disparaît de ce milieu en 35 à 42 heures. Sa conservation varie dans le temps en fonction des conditions de stockage. Ainsi à température ambiante et à pH 5, elle est de quatre semaines. Pour une conservation plus longue elle devra être congelée à  $-15^{\circ}\text{C}$  ou conservée à  $+4^{\circ}\text{C}$  après ajustement du pH à 5 à l'aide de l'acide ascorbique (16,66).

#### 12.2.1.4- Les cheveux et les poils :

- Les cheveux et les poils permettent une identification de la drogue et de ses métabolites ainsi qu'une estimation de l'intensité et de la durée de la cocaïnomanie et ce

car les cheveux “poussent” de un centimètre par mois et les poils pubiens de 0,4 centimètre par mois environ. La vitesse d’incorporation de la drogue dans ces milieux varie en fonction de la nature et de la pigmentation des cheveux. Ainsi celle des blonds de type caucasien est plus lente que celle des types africains. Le prélèvement doit être de 100 mg environ soit le diamètre d’un crayon à papier. Il sera conservé à température ambiante dans un flacon stérile et à l’abri de la lumière (16).

#### 12.2.1.3- La salive :

- Elle permet la détection des métabolites. Pour la conserver il faut la tamponner à pH 4,5 et la réfrigérer voire la congeler. La concentration salivaire en cocaïne est quatre à cinq fois plus importante que la concentration plasmatique. Les concentrations de benzoylecgonine et d’ecgoninéméthylester sont deux à trois fois plus élevées que celles du plasma. Ces concentrations dépendent de la façon dont est récolté le prélèvement, ainsi si le patient salive beaucoup, en suçant un bonbon par exemple, elles vont diminuer énormément (16).

#### 12.2.1.5- La sueur :

- Elle permet la surveillance de prise de toxique en ambulatoire En effet un patch sera appliqué sur le flanc après désinfection, pendant plusieurs jours. Il permet de récupérer les composants liquides non volatiles de la sueur et ce grâce à la membrane située au centre du patch (16).

#### 12.2.1.6- Les autres milieux :

- Le sperme contient les métabolites de la drogue à une concentration égale à 70 % de celle du plasma et de une heure après la prise. 24 heures après, la prise, la cocaïne a complètement disparue et la benzoylecgonine est à l'état de traces (16).

- Le liquide amniotique obtenu par amniocentèse permet aussi la détection, il doit être réfrigéré rapidement. Le seuil de positivité est de 50 ng/ml (16).

- Le méconium permet de déterminer l'intoxication au crack du nouveau-né et il doit être conservé à + 4 ° C (16).

- Le lait maternel contient lui aussi les métabolites de la cocaïne dont la concentration est huit fois supérieure à celle du sang maternel (16).

- L'humeur vitrée est aussi utilisée en anatomopathologie pour la détection de la cocaïne. Cependant les taux retrouvés ne sont pas corrélés avec les taux plasmatiques (16).

### 12.2.2 LES TECHNIQUES D'IDENTIFICATION ET/OU DE DOSAGE :

#### 12.2.2.1 La chromatographie sur couche mince :

- Elle est peu coûteuse. Elle a lieu sur un gel de silice, avec pour témoin le chlorhydrate de cocaïne à 1 % dans de l'éthanol à 60. Le produit de migration est un mélange de chloroforme, d'acétone anhydre et d'ammoniaque concentré. Le révélateur est le réactif de Dragendorff ou une lumière ultraviolette à 254 nm (27,28,64). Cette technique est relativement rapide mais elle est peu sensible ; Ainsi la benzoylecgonine n'est détectée

que pour des taux supérieurs à 1000 ng/ml dans les urines. L'analyse peut aussi avoir lieu dans des échantillons sanguins et gastriques (27,28,64).

#### 12.2.2.2- Les méthodes immunochimiques :

- Les méthodes immunochimiques utilisant des anticorps spécifiques de la molécule à doser ainsi qu'une forme marquée de ce même analyte, sont très utilisés. Leur popularité tient à l'automatisation de la technique et à la possibilité d'analyser les échantillons sans phase préliminaire d'extraction. On distingue la radioimmunochimie (R.I.A.) où le marqueur est un radioisotope, l'immunoenzymologie (E.M.I.T) dont le marqueur est une enzyme et l'immunopolarisation de fluorescence (F.P.I.A) dont le marqueur est un fluorophore (fluoresceine). Ces techniques sont plus sensibles que la chromatographie sur couche mince. Le seuil de détection est de 300 ng/ml dans l'urine. Il est à noter qu'il n'existe de réaction croisée qu'avec la prilocaïne de structure pharmacologique similaire à la cocaïne et à la benzoylecgonine (65).

#### 12.2.2.3- la chromatographie en phase gazeuse :

- Elle est souvent utilisée comme technique de confirmation après détection par les méthodes immunochimiques. Plusieurs milieux sont utilisés : le sang total, le plasma, l'urine, la sueur, les cheveux... La préparation de l'échantillon nécessite une étape de dérivation par méthylation ou silylation. Après séparation chromatographique, la cocaïne et ses métabolites peuvent être détectés par différentes techniques plus ou moins sensibles : la thermoionique, la capture d'électrons et la spectrométrie de masse. Les composés sont ensuite identifiés par leur

temps de rétention ou leur temps de rétention relatif et la quantification peut être réalisée à partir d'une gamme d'étalonnage.

- La chromatographie en phase gazeuse couplée à la détection par spectrométrie de masse constitue la méthode la plus spécifique et la plus sensible (environ 5 ng/ml) (16,64). De plus elle permet de détecter les métabolites jusqu'à cinq à six jours après une administration contre un à deux jours seulement avec les méthodes immunologiques. Lors d'une utilisation chronique de cocaïne sur une longue période, les métabolites sont alors détectables jusqu'à dix à vingt jours après la dernière administration (16,64).

#### 12.2.2.4- La chromatographie en phase liquide haute performance :

- Cette technique connaît une grande évolution grâce à l'introduction sur le marché de systèmes de chromatographie en phase liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse améliorant ainsi la spécificité et la sensibilité obtenue avec les détecteurs U.V. à barrette de diodes. Cette technique a alors des performances comparables à celles obtenues avec la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. La limite de détection est de 1 à 2 ng/ml. Son inconvénient est la présence d'interférences dues à l'utilisation de différentes matrices et à la non détection de l'ecgonine méthylester (16).

## **CONCLUSION :**

- La cocaïne est donc un stimulant majeur du système nerveux central très toxique. Elle provoque une dépendance, une intoxication aiguë et chronique, ainsi elle est toxique au niveau de nombreux organes tels que le cœur, les poumons, les reins, mais a aussi une toxicité au niveau des fonctions psychiques, neuronales, sexuelles et sur le nouveau-né. Les seuls traitements existant aujourd'hui sont symptomatiques mais le sevrage se déroule sans problème majeur comparé à celui des opiacés. La consommation de la cocaïne a tendance à se développer. Son usage est non seulement néfaste pour l'individu lui-même mais aussi pour toute la société car générateur de cas sociaux qui en font un problème de santé publique.

## **CHAPITRE II**

# **DEVELOPPEMENT D'UN**

## **CAS CLINIQUE**

## **PRESENTATION DU CAS CLINIQUE :**

Mylène âgée de 42 ans est célibataire et exerce sa profession dans une grande entreprise où elle est responsable du marketing. Suite à son état dépressif elle décide de consulter un médecin.

### **MYLENE :**

« J'étais surchargée de travail depuis quelque temps, et je n'arrivais plus à me motiver. J'étais fatiguée et j'avais des problèmes pour me concentrer. Lors d'une soirée, j'ai fait part de mes préoccupations à un ami. Ce dernier m'a proposé " un remède miracle sans risque ". J'ai été tentée et je l'ai pris, d'abord occasionnellement puis de façon régulière tout en augmentant les doses. Depuis, je suis devenue plus active. Je me sentais plus à l'aise, rien ne me paraissait impossible. Actuellement je sens un grand épuisement physique et une envie continuelle de dormir. De plus je n'arrive plus à penser ni à me concentrer. Mais je sais, c'est lui, mon collègue qui prépare mon café au bureau Je savais qu'il avait un goût bizarre, ce café. Souvent il me regarde en souriant et je savais ce qu'il voulait... Comment un " minus " comme lui prétendrait-il m'égaliser ? Il n'a pas deux idées par mois. Moi j'en présente dix à la minute. Ah ! Je sais ce qu'il veut, il veut ma place, il veut me virer. Il a trouvé le moyen de vider mon cerveau. »

**L'EXAMEN CLINIQUE :**

La patiente fond en larmes facilement, son discours est discontinu, son regard est fixe “ dans le vide ”. Elle ne cesse de plaider sa cause à des interlocuteurs invisibles. Elle présente actuellement des troubles divers :

- \* troubles psychiques : décompensation psychotique aiguë, troubles dépressifs,
- \* hypertension artérielle à 160/100 mm de Hg,
- \* troubles du rythme cardiaque,
- \* pouls à 120 battements par minute,
- \* nécrose de la cloison nasale,
- \* hyperthermie à 38.5 ° C.

## **LES ANTECEDENTS :**

### Personnels :

- célibataire,
- pas d'enfant,
- tabac : 1/2 paquet par jour soit à l'heure actuelle 10 années paquets,
- alcool : consommation lors de soirées,
- aucune allergie connue à ce jour,
- appendicectomie à 12 ans,
- fracture du poignet aux sports d'hiver à 35 ans,
- aucun traitement médicamenteux spécifique,
- les vaccinations sont à jour,
- pas d'antécédent psychiatrique.

### Familiaux :

- parents retraités,
- troisième d'une famille de trois enfants :
  - \* un frère de 48 ans chef d'entreprise,
  - \* une sœur de 44 ans femme au foyer.
- aucun antécédent psychiatrique,
- aucun antécédent neurologique ou somatique particulier.

### **LES QUESTIONS :**

- Quel est votre diagnostic ?
- Donnez les mécanismes d'action de cette substance.
- Citez les mécanismes de sa métabolisation si cette dernière existe.
- Comment la détecte-t-on ?
- Quel est le traitement de cette intoxication ?
- Aspect législatif

## LE DIAGNOSTIC :

- Ce cas clinique ressemble plus à :

- \* une intoxication médicamenteuse,
- \* une intoxication professionnelle,
- \* une toxicomanie.

**R :** C'est une toxicomanie car en plus de tous les symptômes plus ou moins courants, Mylène parle d'un remède miracle qu'elle prend.

- L'examen clinique et la symptomatologie vous évoquent une intoxication par quelle substance ? :

- \* les neuroleptiques,
- \* la morphine,
- \* les benzodiazépines,
- \* la cocaïne,
- \* l'héroïne,
- \* les antidépresseurs imipraminiques,
- \* les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.
- \* les amphétamines

**R :** C'est une intoxication à la cocaïne.

- Veillez indiquer les éléments, dans le texte suivant, qui vous orientent dans votre choix :

Mylène était asthénique avec des troubles de la concentration, cependant après une prise épisodique puis régulière d'un remède miracle, elle devient plus active, plus à l'aise. Actuellement elle se sent physiquement épuisée avec une envie continuelle de dormir. Elle présente des troubles psychiques avec un état dépressif, une décompensation psychotique aiguë, une tachypsychie, des épisodes psychotiques aigus avec délire à mécanisme interprétatif à titre de persécution et mégalomanie. Par ailleurs elle présente des signes cliniques comme une hypertension artérielle à 160/100 mm de mercure, des troubles du rythme cardiaque, une nécrose de la cloison nasale et une hyperthermie à 38.5 ° C.

**R :** Les troubles psychiatriques (décompensation, tachypsychie, des épisodes psychotiques aigus avec délire à mécanisme interprétatif à titre de persécution et mégalomanie), l'hypertension artérielle, les troubles du rythme cardiaque, l'hyperthermie et la nécrose de la cloison nasale sont les différents éléments permettant de conclure à une intoxication à long terme à la cocaïne.

- Cette intoxication est :

- \* une intoxication aiguë,
- \* une intoxication à long terme (chronique).

**R :** Il s'agit d'une intoxication à long terme (chronique).

- Quels éléments du contexte vous confortent dans la suspicion d'une intoxication chronique de cocaïne ? Répondez à l'aide du texte ci-dessous.

Mylène est célibataire, elle est responsable du marketing d'une grande entreprise. Elle est surchargée, asthénique. Lors d'une soirée un ami à qui elle confie ses problèmes lui propose " un remède miracle sans risque ". Elle en prend occasionnellement puis de façon régulière en augmentant les doses et ce depuis six mois. Elle est ensuite devenue plus active et plus à l'aise.

**R :** C'est une intoxication à long terme car la prise est occasionnelle puis régulière et ce en augmentant les doses depuis 6 mois.

- Dans notre cas clinique, quelle est la voie d'administration utilisée ? :

- \* intramusculaire,
- \* intra nasale,
- \* intraveineuse,
- \* sous-cutanée,
- \* sublinguale,
- \* orale,
- \* pulmonaire.

**R :** C'est la voie intra nasale qui est utilisée.

- Quel élément, dans le texte suivant, vous permet de répondre à la question précédente ? :

Mylène était asthénique avec des troubles de la concentration, cependant après une prise épisodique puis régulière d'un remède miracle, elle devient plus active, plus à l'aise. Actuellement elle se sent physiquement épuisée avec une envie continue de dormir. Elle présente des troubles psychiques avec un état dépressif, une tachypsychie, des épisodes psychotiques aigus avec délire à mécanisme interprétatif à titre de persécution et mégalomanie. Par ailleurs elle présente des signes cliniques comme une hypertension artérielle à 160/100 mm de Hg, des troubles du rythme cardiaque, une nécrose de la cloison nasale et une hyperthermie à 38.5 ° C.

**R :** C'est la nécrose de la cloison nasale qui nous permet de déterminer la voie d'administration.

## - LES MECANISMES D'ACTION :

- Ces signes cliniques évoquent quels types de modifications dans l'organisme ?

- \* une stimulation de la recapture des catécholamines,
- \* une inhibition de la recapture des catécholamines,
- \* une stimulation du système nerveux sympathique,
- \* une inhibition du système nerveux sympathique,
- \* une stimulation du système nerveux parasympathique.

**R :** La cocaïne induit une inhibition de la recapture des catécholamines et une stimulation du système nerveux sympathique.

- Sur quels neurotransmetteurs la cocaïne agit-elle ? :

- \* l'acétylcholine,
- \* l'adrénaline,
- \* la dopamine,
- \* le GABA,
- \* l'histamine,
- \* la sérotonine,
- \* la noradrénaline.

**R :** La cocaïne a une action sur l'adrénaline, la dopamine et la noradrénaline.

- Sélectionner les propositions qui vous semblent correctes dans le texte suivant :

La cocaïne	augmente	la sensibilité des récepteurs D2 (autorécepteurs) et
	ne modifie pas	
	diminue	

augmente		augmentation
ne modifie pas	la concentration des protéines Go et donc induit une	stabilité
diminue		diminution

de la libération des neurotransmetteurs.

	augmentation		augmente	
Elle induit une	stabilité	des protéines Gs et donc	ne modifie pas	la
	diminution		diminue	

sensibilité des récepteurs D1 (post-synaptique).

**R** : La cocaïne diminue la sensibilité des récepteurs D2 et augmente la concentration des protéines Go d'où une augmentation de la libération des neurotransmetteurs.

Elle induit une diminution des protéines Gs et donc augmente la sensibilité des récepteurs D1.

- La cocaïne agit :

- \* par elle-même,
- \* par ses métabolites,
- \* par l'ensemble.

**R** : La cocaïne et les métabolites agissent ensemble.

**LE METABOLISME:**

- Existe-t-il un métabolisme de la cocaïne ? :

\* oui,

\* non.

**R :** La cocaïne est bien métabolisée.

- Quel est le pourcentage de cocaïne non métabolisée ? :

\* 0 %,

\* 2 %,

\* 5 %,

\* 6.45 %

\* 10 %,

\* 13 %,

\* 15 %,

\* 18.33 %,

\* 20 %.

**R :** Seulement 5 % de cocaïne est non métabolisée.

- Pouvez vous citer ses métabolites dans la liste suivante :

\* la benzoilméthylecgonine,

\* la norcocaïne,

\* les dérivés hydroxylés,

\* la benzoynorcocaïne,

- \* l'acide benzoïque,
- \* la psilocybine,
- \* la benzoylpropylecgonine
- \* la benzoylecgonine.

**R** : Les métabolites de la cocaïne sont la benzoylméthylecgonine, la norcocaïne, la benzoylcocaïne, l'acide benzoïque et la benzoylecgonine.

*Complément* : Lorsque la cocaïne est prise simultanément et de façon régulière avec de l'alcool, il apparaît un nouveau métabolite : le cocaéthylène dont la demi-vie est de 1.5 heures.

- Les métabolites sont-ils tous toxiques ? :

- \* oui,
- \* non.

**R** : Non, seuls certains métabolites le sont.

- Quels sont les métabolites actifs, dans la liste ci-dessous ? :

- \* la benzoylméthylecgonine,
- \* la norcocaïne,
- \* la benzoylnorcocaïne,
- \* l'acide benzoïque,
- \* la benzoylecgonine.

**R** : Les métabolites toxiques sont la norcocaïne et la benzoylnorcocaïne.

- Citez les trois principales voies d'élimination de la drogue et de ses métabolites :

**R :** Les voies d'élimination principales sont la voie urinaire, la sueur et les phanères.

- Quelles sont les enzymes, dans la liste suivante intervenant dans le métabolisme ? :

- \* les estérases hépatiques,
- \* l'acétylcholinestérase,
- \* le cytochrome P450,
- \* l'hydroxylase,
- \* la pseudocholinestérase,
- \* les estérases plasmatiques.

**R :** Les enzymes intervenant dans le métabolisme de la cocaïne sont les estérases hépatiques, le cytochrome P450, la pseudocholinestérase et les estérases plasmatiques.

- Les estérases hépatiques et plasmatiques induisent la formation de quels métabolites ? :

- \* la benzoynorcocaïne,
- \* la benzoilméthylecgonine,
- \* l'acide benzoïque,
- \* la norcocaïne,
- \* la benzoylecgonine.

**R :** Les estérases hépatiques et plasmatiques induisent la formation de la benzoilméthylecgonine et de l'acide benzoïque.

- L'hydrolyse enzymatique induit la synthèse de quel métabolite ? :

- \* la benzoynorcocaïne,
- \* la benzoilméthylecgonine,
- \* l'acide benzoïque,
- \* la norcocaïne,
- \* la benzoylecgonine.

**R :** Elle induit la synthèse de la benzoylecgonine.

- L'oxydation par le cytochrome P450 et la pseudocholinestérase induisent la formation de quels métabolites ? :

- \* la benzoynorcocaïne,
- \* la benzoilméthylecgonine,
- \* l'acide benzoïque,
- \* la norcocaïne,
- \* la benzoylecgonine.

**R :** Le cytochrome P450 et la pseudocholinestérase induisent la synthèse de la norcocaïne et de la benzoynorcocaïne.

## LA DETECTION :

- Lors de la détection de la cocaïne, dans les milieux biologiques, que recherche-t-on ? :

- \* la cocaïne,
- \* ses métabolites.

**R :** Ce sont les métabolites qui sont recherchés avec les méthodes immunochimiques.

- Quel est le métabolite recherché lors de la détection ? :

- \* la benzoynorcocaïne,
- \* la benzoyméthylecgonine,
- \* l'acide benzoïque,
- \* la norcocaïne,
- \* la benzoylecgonine.

**R :** C'est la benzoylecgonine qui est recherchée.

- Quelle est la demi-vie de la cocaïne ? :

**R :** Sa demi-vie est de 1 heure seulement en moyenne (de 19 à 168 minutes).

- Quel est le pourcentage de benzoylecgonine retrouvé dans les urines ? :

- \* 1 %,
- \* 5 %,
- \* 25 %,
- \* 30 %,
- \* 50 %,

\* 65 %,

\* 75 %,

**R** : 50 % de la benzoylécgonine est retrouvée dans les urines.

- Citez les milieux biologiques utilisés pour la détection de la drogue et de ses métabolites :

(3 milieux)

**R** : Les trois milieux sont l'urine, les phanères (cheveux essentiellement ) et le sang.

- Citez les deux méthodes les plus utilisées pour l'identification de la cocaïne dans

l'organisme parmi les méthodes suivantes :

\* la chromatographie sur couche mince,

\* l'absorption atomique,

\* l'émission atomique,

\* les méthodes immunochimiques,

\* la colorimétrie,

\* l'électrochimie,

\* la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

**R** : Les méthodes d'identification utilisées sont les méthodes immunochimiques et la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

- Quelle est la méthode la plus sensible ? :

- \* la chromatographie couche mince,
- \* les méthodes immunochimiques,
- \* la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

**R :** La méthode la plus sensible est la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

*Complément :* La chromatographie sur couche mince est peu sensible. Il faut un taux de 1000 ng/ml cependant elle est peu coûteuse. Les réactions immunochimiques ont une sensibilité de 300 ng/ml. La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse est donc la plus sensible avec 1 à 10 ng/ml mais elle est très coûteuse.

- Pendant combien de temps les métabolites de la cocaïne sont-ils détectables ? :

- \* dans le sang : quelques heures,  
quelques jours,  
quelques mois,  
tout le temps.
- \* dans l'urine : x jours avec les réactions immunochimiques,  
y jours avec les méthodes chromatographiques.
- \* dans les cheveux : quelques heures,  
quelques jours,  
quelques mois,  
tout le temps.

**R :** Dans le sang ils sont détectables pendant quelques heures seulement, dans l'urine ils sont détectables pendant 1 à 2 jours avec les méthodes immunochimiques et de 5 à 6 jours

avec la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Dans les cheveux et les poils ils sont détectables durant toute la période de la prise.

### **LES EXAMENS :**

- Indiquez les éléments correspondants aux effets périphériques induits par la cocaïne à partir du texte suivant :

Mylène était asthénique avec des troubles de la concentration. Cependant après une prise épisodique puis régulière d'un remède miracle, elle devient plus active, plus à l'aise. Actuellement elle se sent physiquement épuisée avec une envie continuelle de dormir. Elle présente des troubles psychiques avec un état dépressif, une décompensation psychotique aiguë, une tachypsychie, des épisodes psychotiques aigus avec délire à mécanisme interprétatif à titre de persécution et de mégalomanie. Par ailleurs elle présente des signes cliniques comme une hypertension artérielle à 160/100 mm de Hg, des troubles du rythme cardiaque, une nécrose de la cloison nasale et une hyperthermie à 38.5 ° C.

**R :** Au niveau périphérique la cocaïne induit l'hypertension artérielle à 160/100 mm de Hg et des troubles du rythme cardiaque.

- Indiquez les éléments correspondant aux effets centraux induits par la cocaïne à l'aide du texte suivant :

Mylène était asthénique avec des troubles de la concentration. Cependant après une prise épisodique puis régulière d'un remède miracle, elle devient plus active, plus à l'aise. Actuellement elle se sent physiquement épuisée avec une envie continuelle de dormir. Elle présente des troubles psychiques avec un état dépressif, une décompensation psychotique aiguë, une tachypsychie, des épisodes psychotiques aigus avec délire à mécanisme interprétatif à titre de persécution et mégalomanie. Par ailleurs elle présente des signes cliniques comme une hypertension artérielle à 160/100 mm de Hg, des troubles du rythme cardiaque, une nécrose de la cloison nasale et une hyperthermie à 38.5 ° C.

**R :** Au niveau central la cocaïne induit des troubles psychiques, une décompensation psychotique aiguë, une tachypsychie, des épisodes psychotiques aigus avec délire à mécanisme interprétatif à titre de persécution et de mégalomanie, des troubles du rythme cardiaque et une hyperthermie à 38.5 ° C.

- Quels sont les effets cardio-vasculaires induits par la cocaïne ? :

- \* une hypertension artérielle,
- \* une hypotension artérielle,
- \* une fibrillation ventriculaire,
- \* une fibrillation auriculaire,
- \* un infarctus du myocarde,
- \* une vasodilatation des coronaires,
- \* une vasoconstriction des coronaires,

- \* une tachycardie,
- \* une bradycardie.

**R :** La cocaïne peut provoquer une hypertension artérielle, une fibrillation ventriculaire, une vasoconstriction des coronaires et une tachycardie.

- Quelles sont les valeurs normales de la tension artérielle chez une femme de 40 ans ? :

**R :** La tension artérielle doit être de 125 à 140 mm de Hg pour la systolique et de 60 à 80 mm de Hg pour la diastolique.

- Quelles sont les complications pulmonaires possibles ? :

- \* un pneumo médiastin,
- \* un œdème pulmonaire,
- \* de l'asthme,
- \* une bronchoconstriction,
- \* une bronchodilatation,
- \* une hémoptysie,
- \* un pneumopéricarde.
- \* un pneumothorax
- \* des douleurs thoraciques

**R :** La cocaïne provoque des douleurs thoraciques, de l'asthme, une bronchodilatation, un pneumothorax, un pneumomédiastin, des œdèmes pulmonaires et une hémoptysie.

- Ces complications pulmonaires sont essentiellement dues :

- \* à la cocaïne en intraveineuse,
- \* au crack,
- \* à la cocaïne en intranasale.

**R :** La plus grande toxicité pulmonaire est due au crack.

- Quelles sont les complications neuronales dues à la cocaïne ? :

- \* des convulsions,
- \* des céphalées,
- \* un accident vasculaire cérébral,
- \* un syndrome pseudo parkinsonien,
- \* une maladie d'alzheimer,
- \* une hyperthermie,
- \* une hypothermie.

**R :** Les complications neurologiques induites par la cocaïne sont des convulsions, des céphalées, des accidents vasculaires cérébraux et une hyperthermie.

- Quelles sont les complications sexuelles chez l'homme lors de l'utilisation chronique de cocaïne ? :

- \* une stimulation sexuelle,
- \* une impuissance,
- \* une gynécomastie.

**R :** Elle provoque une impuissance et une gynécomastie.

-Quelles sont les complications gynécologiques et obstétricales chez la femme lors de

l'utilisation chronique de la cocaïne ? :

- \* une aménorrhée,
- \* une dysménorrhée,
- \* une tératogénicité,
- \* des infections génitales,
- \* une endométriose,
- \* un avortement spontané,
- \* une hyper ovulation.

**R :** Elle provoque une dysménorrhée voire une aménorrhée, des avortements spontanés et elle est tératogène.

## **LA BIOLOGIE :**

-Indiquez les éléments biologiques qui vous paraissent essentiels à consulter dans cette

pathologie :

- |       |        |                |                  |
|-------|--------|----------------|------------------|
| * NFS | * BT   | * Na           | * HbcO           |
| * GR  | *PA    | * K            | * cholinestérase |
| * GB  | * GGT  | * Cl           | * CPK            |
| * Hb  | * ALAT | * lactates     | * aptoglobine    |
| * VGM | *ASAT  | * bicarbonates | * ammoniémie     |
| * Ht  | * urée | * glucose      | * metHb          |

* TP	* créatinimétrie	* protéines	* amylasémie
* TCA	* Ca	* Mg	* amylasurie
* toxiques	* fibrinogène	* phosphore	* pH sanguin
* pO <sub>2</sub>	* pCO <sub>2</sub>	* toxiques	* pH urinaire
* corps cétoniques	* diurèse de 24 heures.		

**R :** Il faut surveiller : NFS, GR, GB, Hb, VGM, Ht, TP, GGT, ALAT, ASAT, urée, créatinémie, Cl, Na, K, glucose, protéines, les toxiques et le pH urinaire.

-Quelles sont les valeurs normales des CPK (Créatine Phospho-Kinase ) dans le sang ? :

**R :** Elles sont de 5 à 130 UI/litre.

-Quelles sont les valeurs des enzymes hépatiques dans le sang ?

**R :** Les ASAT ou TGO doivent être comprises entre 4 et 40 UI/ litre et les ALAT ou TGP doivent être compris entre 4 et 40 UI/litre.

- Quelles sont les valeurs normales de la créatinémie, de l'urémie et de la glycémie ?

**R :** Les valeurs normales de la créatinémie sont comprises entre 6 à 15 mg/litre ou 60 à 130 µmole/litre, l'urémie est de 0,10 à 0,50 g/litre ou 1,60 à 8,25 mmole/litre et la glycémie est de 0,70 à 1,10 g/litre ou 3,90 à 5,60 mmole/litre et à jeun.

## LE TRAITEMENT :

- Existe-t-il un antidote pour le traitement de l'intoxication chronique à la cocaïne ?

**R :** Il n'existe aucun traitement spécifique à ce jour.

*Complément :* De nombreuses recherches immunologiques sont en cours. Les traitements sont donc symptomatiques.

- Citez les médicaments utilisés lors du sevrage à la cocaïne :

- \* les IMAO,
- \* les anxiolytiques (benzodiazépines, neuroleptiques)
- \* les anticonvulsivants
- \* les vitamines,
- \* le lithium,
- \* les antidépresseurs imipraminiques,
- \* les psychostimulants,
- \* les médicaments ayant une action sur les fonctions dopaminergiques,
- \* les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

**R :** Les médicaments utilisés sont les anxiolytiques, les anticonvulsivants, les vitamines et les antidépresseurs imipraminiques.

- Pour le traitement des effets cardio-vasculaires induits par la cocaïne, les médicaments

utilisés sont :

- \* les bêta-bloquants,
- \* les dérivés nitrés,
- \* les inhibiteurs de l'enzyme de conversion,
- \* les inhibiteurs calciques,
- \* les antagonistes de l'angiotensine II,
- \* les antihypertenseurs centraux,
- \* les diurétiques,
- \* aucun.

**R :** Seuls les bêta-bloquants et les inhibiteurs calciques sont utilisés.

*Complément :* Le propranolol est administré à des doses de 40 à 60 mg toutes les 6 heures pour la voie orale et à des doses de 1 à 6 mg en injection. Plusieurs inhibiteurs calciques sont utilisables : la nifédipine, la nicardipine et le diltiazem. Le vérapamil est contre-indiqué.

-Quels sont les médicaments indiqués pour traiter les convulsions induites par la cocaïne ?

- \* le diazépam : VALIUM®,
- \* le valproate de sodium : DEPAKINE®,
- \* le phénobarbital : GARDENAL®,
- \* la phénytoïne : DI-HYDAN®,
- \* la carbamazépine : TEGRETOL®,
- \* aucun.

**R :** Seuls le diazépam et la carbamazépine sont utilisés.

- Quels médicaments sont utilisés dans l'agitation primaire induite par la cocaïne ? :

- \* les benzodiazépines hypnotiques :lorazépam (NOCTAMIDE®),
- \* les barbituriques : butobarbital (BUTOBARBITAL®),
- \* les neuroleptiques : halopéridol (HALDOL®),
- \* aucun.

**R :** Les neuroleptiques sont utilisés car ils diminuent la paranoïa, l'agitation psychotique et le taux de mortalité.

- Quels sont les antidépresseurs utilisés dans le sevrage de la cocaïne ? :

- \* les antidépresseurs imipraminiques : désipramine (PERTOFRAN®),
- \* les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : fluoxétine (PROZAC®),
- \* le lithium (TERALITHE ®),
- \* les IMAO (inhibiteur de la monoamine oxydase) : isoniazide (MARSILID®),
- \* aucun.

**R :** Seuls les antidépresseurs tricycliques et le lithium sont utilisés.

*Complément :* Les premiers induisent une période d'abstinence plus longue et diminuent l'envie de cocaïne. La fluoxétine a été testée mais elle est peu efficace voire inefficace. Elle n'est donc pas employée. Le lithium a une action sur la dépression, les troubles maniaques et les troubles cyclothymiques.

Certains médecins utilisent aussi la carbamazépine, à la fois comme thymorégulateur et anticonvulsivant.

- Quels sont les médicaments qui ont une action sur la fonction dopaminergique et qui sont utilisés pour le sevrage à la cocaïne? :

- \* la bromocriptine (PARLODEL®),
- \* l'amantadine (MANTADIX®),
- \* le flupentixol (FLUANXOL®),
- \* le tryptophane,
- \* la lévodopa (SIMENET®),
- \* aucun.

**R :** Aucun de ces médicaments n'est utilisé. Ils ont été testés lors du syndrome de sevrage de cocaïne. Cependant leurs effets bénéfiques étant très insuffisants par rapport à leurs effets secondaires ils ne sont pas utilisés pour ces propriétés là.

- Quelles vitamines sont administrées lors du sevrage ? :

- \* la vitamine A,
- \* la vitamine B1,
- \* la vitamine B6,
- \* la vitamine C,
- \* la vitamine E.

**R :** Les vitamines B1, B6 et C sont administrées car il a été observé, chez les cocaïnomanes, un déficit vitaminique d'étiologie inconnue.

- Quel est le traitement essentiel et indispensable au sevrage de la cocaïne ? :

**R :** Le traitement est une psychothérapie. Notamment une psychothérapie individuelle, une psychothérapie familiale et une psychothérapie de groupe.

### **LA LEGISLATION :**

- Les peines encourues, en France, par les trafiquants internationaux sont de :

\* pour les années d'emprisonnement :

- 2 ans,

- 5 ans,

- 10 ans,

- 15 ans,

- 20 ans.

\* pour l'amende :

- 500 000 francs,

- 50 000 000 francs,

- 5 milliards de francs.

**R :** Les trafiquants internationaux encourent 10 ans d'emprisonnement pour l'exportation de drogue (perpétuité pour la production) et 50 000 000 francs d'amende.

- Les peines encourues, en France, par un dealer de quartier sont de :

\* pour les années d'emprisonnement :

- 2 ans,
- 5 ans,
- 10 ans,
- 15 ans,
- 20 ans.

\* pour l'amende :

- 100 000 francs,
- 500 000 francs,
- 1 000 000 francs.

**R** : Le dealers de quartier risque 5 ans d'emprisonnement (10 ans s'il offre la drogue à un mineur) et 500 000 francs d'amende.

- Les peines encourues, en France, pour usage illicite et personnel de drogue comme la cocaïne sont :

\* pour l'emprisonnement :

- 1 an,
- 2 ans,
- 5 ans,
- 10 ans.

\* pour l'amende :

- 5 000 francs,
- 10 000 francs,

- 25 000 francs,
- 50 000 francs,
- 100 000 francs.

**R :** L'usage personnel de drogue est puni d'un an d'emprisonnement, d'une amende de 25 000 francs et l'usager doit se soumettre en plus, à une cure de désintoxication.

### **DES QUESTIONS DE GENERALITES :**

- Dans quelle catégorie classez-vous la cocaïne ?

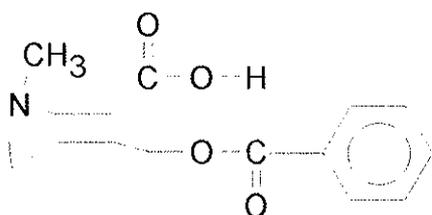
**R:** La cocaïne est un stupéfiant stimulant.

- Sous quelles formes se présente la cocaïne ?

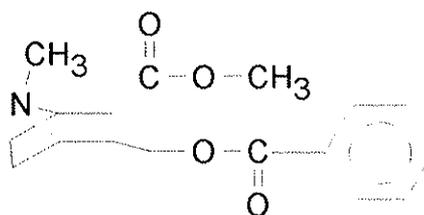
**R :** La cocaïne se présente sous forme de crack, de free base, de chlorhydrate, de feuilles et de pasta.

*Complément :* Les feuilles de coca sont mâchées en Amérique du Sud par les cultivateurs.

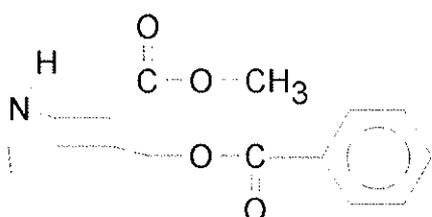
- Quelle est la formule chimique de la cocaïne ?



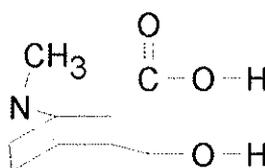
1



2



3



4

**R :** La cocaïne est la formule n° 2. La formule n° 1 est la benzoylecgonine, la formule n° 3 est la norcocaïne et la formule n° 4 est l'ecgonine.

*Complément :* La cocaïne est un alcaloïde issu de l'extraction des feuilles d'un arbuste *Erythroxylum coca* cultivé en Amérique du Sud.

- Citer les différentes voies d'administration utilisées, en Europe :

- \* intramusculaire,
- \* intranasale,
- \* intraveineuse,
- \* sous-cutanée,
- \* sublinguale,

\* orale,

\* pulmonaire.

**R** : Les voies utilisées en Europe sont les voies intranasale, intraveineuse, sous cutanée et pulmonaire. En Amérique du Sud elle est aussi mâchée.

- Quelle propriété de la drogue va en diminuer la résorption ?

\* une vasoconstriction locale,

\* une vasodilatation locale.

**R**: La vasoconstriction locale diminue la résorption.

- Quel type de dépendance provoque la cocaïne ?

\* physique,

\* psychique,

\* les deux.

**R**: Les deux dépendances sont observées.

- Quel est l'intérêt du dosage de la drogue dans les cheveux ?

**R** : Ce dosage permet de découvrir une utilisation chronique par la drogue.

- Citez 3 méthodes rapide pour l'identification de la drogue en tant que telle :

- \* la chromatographie sur couche mince,
- \* la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse,
- \* la méthode colorimétrie,
- \* l'électrochimie,
- \* l'immunochimie,
- \* les méthodes micro cristallines,
- \* les méthodes olfactives.

**R :** Les trois méthodes utilisées sont les méthodes colorimétriques, immunochimiques et olfactives.

- A l'heure actuelle existe-t-il, en France, des spécialités médicamenteuses à bases de cocaïne?

**R :** Aucune spécialité médicamenteuse ne renferme de la cocaïne, en France.

*Complément :* La cocaïne a été isolée en 1859 par Niemann et Lesser et fut utilisée dans les années 1880 comme anesthésique local, antiasthmatique, aphrodisiaque, antidépresseur, analgésique mais aussi dans le sevrage des opiacés.

# **CHAPITRE III**

## **PRESENTATION DU**

### **PROJET**

#### **TOX-DIDACT:**

## I-INTRODUCTION :

- L'idée du projet Tox-Didact revient au Pr. Alain Pineau (Pr. de Toxicologie) et à Mr Alain Ortega (Ingénieur d'étude) de Nantes, qui ont compris l'intérêt des nouvelles technologies dans l'enseignement et qui ont imaginé leur application dans le domaine de la toxicologie. Ils ont donc conçu un logiciel d'EAO (enseignement assisté par l'ordinateur) multimédia et modulaire destiné à la formation initiale et continue des pharmaciens et des médecins. Cet outil d'auto-formation utilise deux éléments actuels : l'apprentissage par problème (A.P.P) et l'apprentissage au raisonnement clinique (A.R.C). Le prototype Pb-didact est à ce jour un prototype, avec plusieurs modules à différents stades de réalisation, et est développé sur Macintosh en langage Supercard pour Pb-didact et sur P.C., Macintosh, Internet UNIX avec un langage Authorware.

- A terme il doit couvrir l'ensemble de la toxicologie dans ses pathologies aiguës et chroniques selon quatre thèmes :

- \* les substances non médicamenteuses (les métaux, les pesticides...),
- \* les substances médicamenteuses (les benzodiazépines, les barbituriques, les salicylés, le paracétamol...),
- \* les substances toxicomanogènes (la cocaïne, l'héroïne, le L.S.D., les amphétamines...).
- \* la toxicité systémique (foie, reins, poumons ...)

- Chaque module se présente sous la forme de cas cliniques avec des observations cliniques et biologiques. Les questions posées sont de quatre types :

- \* des questions à choix multiples,
- \* des questions à réponses de type “ texte à saisir ” suivies d’une analyse des réponses et d’un commentaire ou d’une correction,
- \* des questions à texte déroulant,
- \* des questions dont la réponse est sélectionnée à partir d’un texte.

- L’objectif est de permettre à l’utilisateur de poser un diagnostic, de le justifier à l’aide d’éléments cliniques et biologiques, de mettre en place un schéma thérapeutique et d’aborder les notions de prévention. Pour cela cette étude est divisée en plusieurs domaines

- \* le diagnostic,
- \* les examens,
- \* la biologie,
- \* le traitement,
- \* la législation,
- \* les généralités sur la substance.

## **II- LES POINTS ESSENTIELS CARACTERISANT CE**

### **LOGICIEL :**

- Ce logiciel est utilisé en complément des cours magistraux selon deux modes possibles : en mode “ apprentissage ” c’est à dire pour apprendre ou en mode “ évaluation ” où l’ordinateur évaluera le nombre de réponses juste et donnera une note. De plus il fait appel à de nombreuses disciplines comme la toxicologie, la physiologie, la

plus il fait appel à de nombreuses disciplines comme la toxicologie, la physiologie, la biochimie, l'hématologie, la thérapeutique et la législation. Par ailleurs, ce logiciel permet une interactivité, en effet l'utilisateur peut faire des choix au départ, revenir en arrière, aller chercher des compléments d'information et faire plusieurs essais avec la possibilité d'apprendre ou de tester ses connaissances. Enfin il est utilisable par tous car il ne nécessite aucune notion d'informatique particulière.

- Au départ ce logiciel Tox-Didact était destiné aux pharmaciens, aux médecins et aux étudiants de ces deux disciplines. Cependant, il sera aussi utilisable partout où une intoxication peut se présenter : la médecine du travail, les services d'urgences, les centres antipoisons.

- Un problème majeur est apparu, les deux promoteurs ne pouvaient maîtriser seuls dans un temps raisonnable la réalisation de l'ensemble des logiciels. Aussi l'idée d'une équipe pluridisciplinaire est née, elle est composée de toxicologues des laboratoires de Toxicologie des 24 UFR de Pharmacie de France, des deux Facultés de Pharmacie du Québec, et des correspondants au Vietnam et au Maroc, et d'informaticiens, et elle est coordonnée par l'Université de Nantes (67).

### **III - COMPLEMENTARITE ET SYNERGIE DANS LA**

#### **CONCEPTION :**

- La mise en place de ce logiciel Tox-Didact est fort complexe car il doit être le plus complet possible et ne doit présenter aucune faille dans son contenu et / ou dans son fonctionnement. Aussi différents “ experts ” ont été consultés pour insister sur la complémentarité. Ainsi les cas cliniques sont apportés par des professeurs de toxicologie, par des médecins de terrain expérimentés qui ont en plus d’excellentes notions de pédagogie. Ce sont eux qui apportent la “ matière première ” qui par la suite sera travaillée par des étudiants en pharmacie dans le cadre de leur thèse d’exercice, par exemple. La mise en forme multimédia est assurée par des informaticiens appartenant au domaine de la santé et par des informaticiens “ purs ” (enseignants, chercheurs, ingénieurs et étudiants en IUT informatique). Enfin l’expertise en cours de projet est assurée par les toxicologues et les médecins des centres des urgences pour la partie médicale et par des chercheurs spécialistes du multimédia pour la partie informatique (67).

### **IV - COMMENT SERA MOBILISE CET IMPORTANT**

#### **POTENTIEL :**

- L’équipe Nantaise, autour des promoteurs, est déjà en place depuis quelques mois et les grands axes se définissent. Les partenaires canadiens, vietnamiens et marocains ont déjà été rencontrés et adhèrent pleinement au projet. Les 2, 3 et 4 octobre 1997 se

réunissaient, à Nantes, les professeurs de toxicologie de France pour établir des groupes de travail et un scénario-type pour développer les modules dans un même esprit pédagogique et avec un même outil informatique. Il s'est ainsi créé des groupes par Université et des groupes par thèmes, il peut y avoir deux à trois groupes par Faculté. Ainsi l'université de Limoges traite les toxicomanies de la cocaïne, du L.S.D. et des amphétamines. Chaque responsable de groupe travaille en étroite collaboration avec Nantes. Dans chaque université un ou plusieurs étudiants en informatique font le développement des logiciels et des thésards en pharmacie établissent les questions des cas cliniques avec l'aide des professeurs et des médecins.

- Cette complémentarité permet de rassembler les expériences des uns et des autres ce qui en fait une situation peu courante. De plus, par rapport à un enseignement traditionnel, l'intérêt en est évident. En effet l'étudiant n'a habituellement que le cours magistral de son enseignant ; la littérature est aussi disponible. Cependant aucun retour, aucune vérification de la compréhension et de l'assimilation ne sont possibles et de même dans les situations d'urgence le médecin ne peut pas courir à la bibliothèque pour effectuer un diagnostic et administrer les premiers secours (67).

## **V - COMPLEMENTARITE DANS LES MOYENS DE**

### **DIFFUSION :**

- Le prototype actuel de ce logiciel est développé sur P.C. Le problème est que l'évolution de ce logiciel n'est pas assurée par l'éditeur. Aussi la programmation se dirige

vers une programmation de type hypertexte (HTML) et surtout vers un CD-ROM qui sera le support du logiciel. Le CD-ROM est le support adapté pour :

- \* la formation initiale : les universités francophones mettent à la disposition des étudiants un parc informatique,
- \* la formation continue : d'ici peu tous les médecins et pharmaciens seront informatisés,
- \* les centres d'urgences, les centres antipoison,
- \* les services de médecine du travail qui sont déjà équipés en informatique.

- Le CD-ROM semble donc bien adapté à tous les publics cibles pré-définis. De plus le prix d'un CD-ROM sera moins cher que l'ensemble des ouvrages couvrant le domaine toxicologique. En outre ce CD-ROM offrira aussi :

- \* un lexique des termes médicaux,
- \* un lexique des noms des médicaments selon la DCI (Dénomination Commune Internationale) et selon les noms de spécialités ou noms commerciaux,
- \* une bibliographie complète.

- Un problème apparaît lors de l'utilisation d'un CD-ROM. La médecine, la pharmacie et la toxicologie sont des domaines évolutifs où de nouvelles découvertes peuvent être effectuées, des nouveaux médicaments commercialisés... Aussi une fois le CD-ROM gravé et diffusé, le problème des mises à jour apparaît. Une par an serait le minimum ce qui implique l'achat de nouveaux CD-ROM et donc des problème de financement pour certains centres. De plus sans la mise à jour, le CD-ROM initial risque de

perdre de sa pertinence, voire de devenir “dangereux” dans le cas de découvertes importantes.

- Il serait intéressant de mettre à disposition sur Internet Tox-Didact mais cela peut aussi être dangereux (auto-diagnostic erroné, automédication, «panoplie de mode d’empoisonnement»...). Il serait donc judicieux de mettre en place un système de droit (au sens informatique du terme) d’utilisateurs, pour les seuls utilisateurs habilités à l’aide d’un code d’accès. Ce premier obstacle franchi, il en existe bien d’autres :

- \* Sur le plan technique, l’interactivité sera moindre avec moins de fichiers sons et images car leur chargement prend un temps trop important pour une utilisation pédagogique et à plus forte raison, d’urgence.
- \* Au niveau pédagogique, l’utilisateur devra effectuer entièrement une partie bien déterminée, car il ne retrouvera pas son travail là “où il l’a laissé” contrairement à un CD-ROM. De plus il existe des risques d’interruption du travail en cours sans sauvegarde possible, consécutive à un dysfonctionnement du réseau.
- \* Sur la limitation et le coût des connexions à Internet, certains pays n’ont peu ou pas de liaisons Internet, et elles sont limitées aux grands centres. De plus le matériel nécessaire à la connexion est plus coûteux qu’un matériel multimédia classique, enfin le prix de cette connexion peut être prohibitif pour un particulier, une université ou un centre disposant de peu de moyens.
- \* Les réseaux actuels ne sont pas assez fiables ni assez rapides pour qu’un service d’urgence puisse prendre le risque de voir la connexion interrompue au milieu de la consultation.

- Malgré tous ces problèmes Internet ne doit pas être rejeté car il va évoluer et présente dès à présent de nombreux intérêts :

\* Internet est un outil d'information à distance qui permet une auto-évaluation mais aussi un dialogue, via la messagerie, avec les formateurs.

\* C'est aussi un excellent moyen de prévention. Si les données relatives aux pathologies liées aux intoxications et leurs traitements doivent rester strictement limités dans leur accès, le serveur Tox-Didact a beaucoup à apprendre au grand public dans la prévention. Il serait nécessaire d'effectuer un travail d'adaptation car on ne s'adresse pas de la même façon à un médecin ou à un pharmacien et à " l'internaute " moyen.

\* L'intérêt le plus important est que la mise en place des mises à jour sera plus facile et sera systématiquement faite dès qu'elle s'avèrera nécessaire.

- Tox-Didact, compte tenu de la participation de l'ensemble des toxicologues universitaires français et québécois, sera sans doute le logiciel d'auto-apprentissage multimédia de toxicologie en français. L'équipe nantaise souhaite donc un développement aussi rapide que possible sans sacrifier la qualité et le niveau d'expertise à la vitesse d'exécution, tout en restant dans les limites raisonnables de développement d'un logiciel de cette ampleur, c'est à dire deux ans environ. Elle souhaite mener en parallèle le développement du CD-ROM et du serveur web, tout en ayant conscience de l'importance de la tâche (67).

## VI- UTILISATION DU LOGICIEL :

Le CD-ROM est très facilement utilisable, certains éléments sont à connaître en vue d'une meilleure utilisation.

### 6.1 LE DOSSIER PATIENT :

- L'utilisateur possède à sa disposition le dossier du patient accessible à tout instant et lui permettant d'avoir accès :

\* aux propos du patient ou à ceux d'un proche de ce dernier, si le patient est un enfant, le dossier contient ceux des parents. Sur ces propos, la possibilité d'entendre le patient ou un de ses proches par une séquence sonore sera possible. L'utilisateur pourra la déclencher en cliquant sur le bouton à gauche de « entretien ».

\* aux propos du médecin qui nous renseignent sur les symptômes du patient et sur son aspect psychologique si cela est nécessaire. L'utilisateur aura aussi la possibilité d'entendre le médecin avec une séquence sonore qui sera déclenchée par un bouton identique à celui du patient.

\* aux antécédents du patient pour un adulte ou au carnet de santé de l'enfant, l'utilisateur pourra aussi avoir connaissance des antécédents médicaux de sa famille.

\* à la température du patient donnée par un thermomètre

\* aux renseignements liés à l'auscultation: pouls, tension

\* à une demande d'examen biologique du patient, l'utilisateur choisit les éléments indispensables pour un examen en cliquant sur un bouton

correspondant à chaque élément biologique. Les résultats de ces examens sont accessibles sous la forme d'une feuille de résultats affichée lorsque l'utilisateur cliquera sur le bouton « afficher résultats ».

Des analyses urinaires et toxicologiques peuvent être demandées avec l'examen biologique. Elles seront accessibles en cliquant respectivement sur « Urine » dans la catégorie « autres » et « Toxiques / Médicaments » dans la catégorie « Toxiques ».

La recherche de toxiques est basée sur le même principe que l'examen biologique. Le choix des éléments se fait à l'aide de boutons que l'utilisateur doit cliquer pour l'effectuer. Les résultats de cette recherche seront affichés sur le même type de feuille de résultats que l'examen biologique. Elle apparaîtra en cliquant sur le bouton « afficher résultats ».

\* à divers documents : EEG, ECG, radiographies...

Il se présente, au niveau du CD-ROM, sous la forme d'icônes sur lesquelles l'utilisateur clique pour y accéder et dont voici une idée de sa présentation.

## PRÉSENTATION DU CAS CLINIQUE

Patient



### Patient:



Mylène âgée de 42 ans est célibataire et exerce sa profession dans une grande entreprise où elle est responsable marketing. Suite à une dépression elle décide de consulter un médecin.

(Vous pouvez obtenir des informations supplémentaires en cliquant sur le dossier patient)

### Propos de Mylène:

Fermer X



J'étais surchargée de travail depuis quelque temps, et je n'arrivais plus à me motiver. J'étais fatiguée, et j'avais des problèmes pour me concentrer. Lors d'une soirée, j'ai rencontré un ami à qui j'ai fait part de mes préoccupations. Ce dernier m'a proposé un "remède miracle sans risque". J'ai été tentée et je l'ai pris, au départ occasionnellement puis de façon régulière tout en augmentant les doses. Depuis, je suis devenue plus active, plus à l'aise, rien ne me paraissait impossible!  
Actuellement je sens un grand épuisement physique et une envie

### Propos du médecin:

Fermer X



La patiente présente un état dépressif, elle fond en larme facilement, son discours est discontinu, son regard fixe "dans le vide". Elle ne cesse de plaider sa cause à des interlocuteurs invisibles.

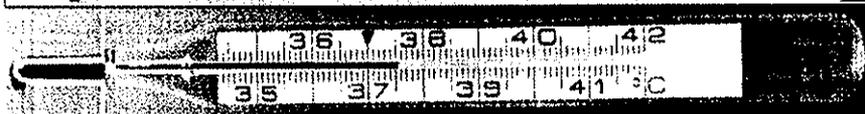
-Troubles psychiques : Décompensation psychotique aiguë, trouble dépressifs, attaque de panique, logorrhée, hallucinations visuelles...

Par ailleurs elle présente les signes cliniques suivants :

- Hypertension artérielle à 160/100 mm de Hg.
- Troubles du rythme cardiaque.
- nécrose de la cloison nasale.
- Hyperthermie à 38,5°C.
- pouls à 120 battements / minute.

### Température:

Fermer X



## 6.2 BARRE D'ICONES :

En bas de chaque écran, l'utilisateur aura à sa disposition des icônes lui permettant de naviguer sur le logiciel :



: Retour permet d'accéder à la page précédente.



: Exporter permet de sauvegarder une partie du module ou d'en imprimer une page.



: Configuration permet de modifier les configurations de l'affichage et du son.



: Documents permet de consulter le cours sur le module correspondant ou d'accéder à une bibliographie avec une liste d'ouvrage traitant du sujet du module.



: Navigation permet de naviguer dans le module.



: Quitter permet de quitter Tox-Didact



: Aide permet d'accéder à l'aide sur Tox-Didact.



: Suite permet de passer à la page suivante.

### 6.3 EXEMPLES DE QUESTIONS :

Il existe quatre types de questions :

- \* les questions à choix multiples,
- \* les questions où la réponse est cliquée sur un texte présenté,
- \* les questions à réponse de type « texte à saisir »,
- \* les questions à texte déroulant.

#### 6.3.1 LA QUESTION A CHOIX MULTIPLES :

La question posée est suivie de différentes propositions. L'utilisateur doit choisir entre les deux réponses.

<p>S'agit-il <input type="checkbox"/> d'une intoxication aiguë</p> <p style="text-align: center;">ou ?</p> <p><input type="checkbox"/> d'une intoxication chronique</p>
---

Dès que l'utilisateur a donné sa réponse l'ordinateur la corrige.

d'une intoxication aiguë  
 S'agit-il ou ? **Il s'agit bien d'une intoxication chronique.**  
 d'une intoxication chronique

### 6.3.2. LA QUESTION OU LA REPONSE EST CLIQUEE SUR UN

TEXTE :

Quels éléments du contexte vous conforte dans la suspicion d'une intoxication chronique de cocaïne ?

**Patient:**



Mylène est célibataire, elle est responsable marketing dans une grande entreprise. Elle est surchargée, asthénique. Lors d'une soirée un ami à qui elle a confié ses problèmes lui a proposé un "remède miracle sans risque". Elle l'a pris épisodiquement puis de façon régulière en augmentant les doses. Elle est ensuite devenue plus active et plus à l'aise

L'utilisateur doit choisir dans le texte ci-dessus les éléments lui permettant de déterminer que l'intoxication de ce cas clinique est bien chronique.

Quels éléments du contexte vous conforte dans la suspicion d'une intoxication chronique de cocaïne ?

**Patient:**



Mylène est célibataire, elle est responsable marketing dans une grande entreprise. Elle est surchargée, asthénique. Lors d'une soirée un ami à qui elle a confié ses problèmes lui a proposé un "remède miracle sans risque". Elle l'a pris épisodiquement puis de façon régulière en augmentant les doses. Elle est ensuite devenue plus active et plus à l'aise

Chaque fois que l'utilisateur clique sur un élément du texte il apparaît en bleu s'il est correct.

**Quels éléments du contexte vous conforte dans la suspicion d'une intoxication chronique de cocaïne ?**

**Patient:**



Mylène est célibataire, elle est responsable marketing dans une grande entreprise. Elle est surchargée, asthénique. Lors d'une soirée un ami à qui elle a confié ses problèmes lui a proposé un "remède miracle sans risque". Elle l'a pris épisodiquement puis de façon régulière en augmentant les doses. Elle est ensuite devenue plus active et plus à l'aise

**CORRECTION :**

Dés que le nombre de possibilités, pour répondre à la question, est atteint l'ordinateur donne son complément de correction.

### 6.3.3 LES QUESTIONS A REPONSE DE TYPE « TEXTE A SAISIR » :

**Citez les éléments biologiques utilisés pour la détection de la drogue et de ses métabolites : (3 milieux)**




validation

d'une intoxication aiguë  
 S'agit-il ou ? Il s'agit bien d'une intoxication chronique.  
 d'une intoxication chronique

### 6.3.2. LA QUESTION OU LA REPONSE EST CLIQUEE SUR UN

TEXTE :

Quels éléments du contexte vous conforte dans la suspicion d'une intoxication chronique de cocaïne ?

**Patient:**



Mylène est célibataire, elle est responsable marketing dans une grande entreprise. Elle est surchargée, asthénique. Lors d'une soirée un ami à qui elle a confié ses problèmes lui a proposé un "remède miracle sans risque". Elle l'a pris épisodiquement puis de façon régulière en augmentant les doses. Elle est ensuite devenue plus active et plus à l'aise

L'utilisateur doit choisir dans le texte ci-dessus les éléments lui permettant de déterminer que l'intoxication de ce cas clinique est bien chronique.

Quels éléments du contexte vous conforte dans la suspicion d'une intoxication chronique de cocaïne ?

**Patient:**



Mylène est célibataire, elle est responsable marketing dans une grande entreprise. Elle est surchargée, asthénique. Lors d'une soirée un ami à qui elle a confié ses problèmes lui a proposé un "remède miracle sans risque". Elle l'a pris épisodiquement puis de façon régulière en augmentant les doses. Elle est ensuite devenue plus active et plus à l'aise

Chaque fois que l'utilisateur clique sur un élément du texte il apparaît en bleu s'il est correct.

**Quels éléments du contexte vous conforte dans la suspicion d'une intoxication chronique de cocaïne ?**

**Patient:**



Mylène est célibataire, elle est responsable marketing dans une grande entreprise. Elle est surchargée, asthénique. Lors d'une soirée un ami à qui elle a confié ses problèmes lui a proposé un "remède miracle sans risque". Elle l'a pris épisodiquement puis de façon régulière en augmentant les doses. Elle est ensuite devenue plus active et plus à l'aise

**CORRECTION :**

Dés que le nombre de possibilités, pour répondre à la question, est atteint l'ordinateur donne son complément de correction.

6.3.3 LES QUESTIONS A REPOSE DE TYPE « TEXTE A SAISIR » :

**Citez les éléments biologiques utilisés pour la détection de la drogue et de ses métabolites : (3 milieux)**




validation

L'utilisateur doit saisir sa réponse.

Citez les éléments biologiques utilisés pour la détection de la drogue et de ses métabolites : (3 milieux)

▶ urines, sang, cheveux

validation

Dès la fin de la saisie, le logiciel donne la correction.

Citez les éléments biologiques utilisés pour la détection de la drogue et de ses métabolites : (3 milieux)

*l'urine, les phanères (cheveux essentiellement), le sang*

validation

### BONNE RÉPONSE

*Les 3 voies d'élimination de la drogue et des métabolites sont bien :*

*l'urine, les phanères (cheveux essentiellement), le sang.*

## 6.3.4 LA QUESTION A TEXTE DEROULANT :

Sélectionner les propositions qui vous semblent correctes dans les menus déroulants :

La cocaïne  la sensibilité des récepteurs D2 ( autorécepteurs ) et  
 la concentration des protéines G $\alpha$  d'où une  de la libération  
des neurotransmetteurs.  
Elle induit une  des protéines G $\alpha$  et une  de la sensibilité  
des récepteurs D1 (post synaptique).

L'utilisateur doit choisir sa réponse entre : augmente, ne modifie pas ou diminue. Ce dernier terme apparaît quand il clique sur la flèche du bas. Pour sélectionner sa réponse il clique sur le mot correspondant.

Sélectionner les propositions qui vous semblent correctes dans les menus déroulants :

La cocaïne diminue la sensibilité des récepteurs D2 ( autorécepteurs ) et  
augmente la concentration des protéines G $\alpha$  d'où une augmentation de la libération  
des neurotransmetteurs.  
Elle induit une  des protéines G $\alpha$  et une  de la sensibilité  
des récepteurs D1 (post synaptique).

Sélectionner les propositions qui vous semblent correctes dans les menus déroulants :

La cocaïne diminue la sensibilité des récepteurs D2 ( autorécepteurs ) et augmente la concentration des protéines G $\alpha$  d'où une augmentation de la libération des neurotransmetteurs.

Elle induit une diminution des protéines G $s$  et une augmentation de la sensibilité des récepteurs D1 (post synaptique).

*Vous avez 5 bonne(s) réponse(s)*

Quand toutes les réponses sont données et corrigées l'ordinateur nous mentionne le nombre de réponses justes.

#### 6.4- COMPLEMENT D'INFORMATION :

Certaines questions sont suivies d'un complément d'information pouvant intéresser l'utilisateur. Ces compléments apparaissent après la correction du logiciel.

Quel est le traitement essentiel et indispensable au sevrage de la cocaïne ?



validation

La réponse doit être saisie.

Quel est le traitement essentiel et indispensable au sevrage de la cocaïne ?

La psychothérapie

validation

### CORRECTION :

*Le traitement essentiel et indispensable au sevrage de la cocaïne est la psychothérapie*

Après la correction l'ordinateur affiche un complément d'information lié à la question et pouvant intéresser l'utilisateur.

### COMPLÉMENT :

La psychothérapie comporte trois volets.

- Une première psychothérapie individuelle.
- Une deuxième psychothérapie familiale.
- Une troisième psychothérapie de groupe.

### COMPLÉMENT :

Les trois étapes apparaissant lors du sevrage à la cocaïne sont :

- le Crash, ou effet rebond immédiat : Il est caractérisé par une fatigue intense, une hypersomnie et un risque de suicide.
- le manque : Il est caractérisé par les symptômes inverses à ceux induits par la cocaïne.
- l'Extinction, ou phase chronique : Elle est accompagnée avec d'une envie constante de prendre de la cocaïne.

# **CONCLUSION**

La consommation de la cocaïne apparaît comme un fleau social dans lequel les pharmaciens d'officine ont un rôle à jouer. Cette étude a permis de mieux connaître la cocaïne, ses effets, sa toxicité aiguë et chronique, son traitement. Elle a pour intérêt majeur la mise en place d'un cas clinique réel sur l'intoxication chronique à la cocaïne. Ce dernier se présente sous la forme d'un logiciel qui permet la mise en exercice des connaissances de l'utilisateur, sur la cocaïne. Le but de ce CD-ROM n'est pas de remplacer les cours magistraux qui demeurent indispensables mais d'apporter un complément à ces enseignements et d'apprendre à utiliser les connaissances devant un cas concret et donc d'acquérir une pratique utilisable devant un cas d'urgence.

Ce CD-ROM est déjà fonctionnel et peut être utilisé cependant des éléments essentiels manquent : le son, le lexique des termes médicaux, le vocabulaire des toxicomanes, le dictionnaire des spécialités médicales, les radiographies. Ils seront réalisés dans un futur proche grâce à l'apport de nouveaux logiciels permettant la réalisation de ces éléments. De même une mise à jour sera nécessaire dès l'apparition de nouveaux médicaments ou de nouvelles découvertes sur cette intoxication. Ce CD-ROM représente la première étape dans la création de cet immense projet de toxicologie qui est Tox-Didact et aura une utilité dans la formation des pharmaciens.

# **LES ANNEXES**

## ADRESSES DES ORGANISMES

- **Centre Bobillot** - 16, avenue Garibaldi (Limoges) - Tél. : 05.55.34.43.77
  
- **Unité Marchand Bas** C.H.Esquirol – Tel : 05.55.43.11.74.
  
- **Urgences du CHU** - Rue Martin Luther King (Limoges) – Tel : 05.55.05.64.45.
  
- **Association Médicale Nationale d'Aide aux Ecoles contre la drogue (AMNAED)** - 29, rue Faubourg Poissonnière 75 009 Paris - Tél. : 01.42.47.13.17
  
- **Mission Interministérielle de Lutte contre la Toxicomanie (MILT)** - 71, rue St Dominique 75 007 Paris – Tel : 01.40.55.08.06.
  
- **Société d'Enseignement et de Recherche sur la Toxicomanie (SERT)** - 19, rue Armaillé 75 017 Paris - Tél. : 01.45.74.00.04
  
- **Centre Didro** (documentation) - Tél. : 01.45.43.39.37
  
- **Toxibase** : Minitel 3615 code Toxibase
  
- **Association de Recherche et de Formation en Toxicomanie du Centre Ouest (ARFTCO)**

## LE VOCABULAIRE DU TOXICOMANE

Le vocabulaire des toxicomanes est particulier et il est nécessaire d'en connaître le minimum pour essayer de les comprendre et donc par la suite de les aider (85-86).

- **Acid ou acide** correspond au L.S.D.25.
- **Accrocher** : augmenter les doses pour obtenir les mêmes effets.
- **Ball** : absorption conjointe d'amphétamines et de cocaïne.
- **Blanche ou coco ou neige** : cocaïne.
- **Came** : drogue en général.
- **Camé ou jungki** : drogué.
- **Cheval** : héroïne.
- **Chnouf** : héroïne ou cocaïne.
- **Cool, to be cool** : être en train de planer calmement.
- **Deck** : petite dose de cocaïne.
- **Défoncé, être défoncé** : sortir de l'état normal.
- **Descente** : instant se situant entre le moment où la drogue est encore active pour le toxicomane et le moment où elle ne l'est plus du tout.
- **Drogue coupée** : drogue non pure, mais additionnée à d'autres substances comme du glucose, du saccharose ou des stimulants comme la caféine, en vue de diminuer sa pureté et donc indirectement les risques d'overdose.
- **Fixe** : dose de drogue à injecter ou injection elle-même.

- **Flash** : impression de plénitude physique et psychique dans l'instant qui suit la prise de drogue notamment lors d'une injection ou d'un sniff.
- **Flip** : peur, délire.
- **Flipper** : planer continuellement.
- **Gone** : être défoncé ou planer.
- **High, to be high** : état d'euphorie induit par la drogue.
- **Julie** : cocaïne féminisée en raison de son effet aphrodisiaque ; le flash à la cocaïne intraveineuse pouvant induire une érection et une éjaculation spontanée.
- **Kheppa** : paquet contenant de la drogue. Ce sont le plus souvent des petits sachets en papier.
- **Ligne** : la ligne de cocaïne réduite en poudre impalpable à l'aide d'une lame de rasoir sur une glace est aspirée par le nez avec une paille.
- **Lune de miel** : période où la drogue procure des effets agréables (et donc elle est prise pour le plaisir et non pour ne pas être mal).
- **Overdose** : administration d'une dose de drogue trop importante provoquant des troubles physiques graves pouvant conduire à la mort en l'absence de traitement adéquat.
- **Pétard - joint** : cigarette de cannabis.
- **Planète** : situation de celui qui plane (état de bien être suivant l'usage de drogue puissante).
- **Pousser** : aspirer le sang dans la seringue pour la rincer après une première injection, avant de se réinjecter le tout afin d'obtenir un flash plus fort et ne pas perdre de drogue.
- **Shoot** : injection intraveineuse de drogue.
- **Trip** : voyage induit par la drogue au toxicomane.

## **LE CENTRE BOBILLOT ET SES STATISTIQUES**

Le centre Bobillot ou centre départemental de lutte contre la toxicomanie de la Haute-Vienne a été créé en 1978. L'équipe est composée de sept personnes : un médecin psychiatre, deux médecins généralistes, un surveillant des services médicaux, une infirmière, une assistante sociale et une secrétaire. Il a différentes fonctions :

- accueil des toxicomanes et de leurs familles,
- formation auprès des professionnels de la santé,
- prévention auprès des écoles,
- aide aux ex-toxicomanes (emploi, logement ...).

### **I - STATISTIQUES DES CONSULTATIONS :**

Les consultations sont en constante augmentation. Ainsi elles se sont multipliées par 3,43 de 1994 (1049) à 1997 (4824) et l'évolution entre 1996 (3632) et 1997 est de + 29,89 %.

### **II - PERSONNES SUIVIES PAR LE CENTRE :**

Le nombre de personnes suivies par le centre est en constante augmentation, il diffère du nombre de consultations, car une même personne suivra plusieurs consultations.

<b>ANNEES</b>	<b>NOUVELLES PERSONNES</b>	<b>TOTAL</b>
1993	68	104
1994	67	128
1995	131	212
1996	170	289
1997	175	326

### **III - REPARTITION PAR SEXE :**

Comme pour les moyennes nationales, en Limousin, ce sont les hommes qui sont le plus touchés par les toxicomanies et donc sont retrouvés en plus grands nombres dans les consultations. Cependant, nous noterons une légère augmentation des femmes (+ 0,34%).

	<b>HOMMES</b>	<b>FEMMES</b>
Nouveaux consultants	77,14 %	22,86 %
Anciens consultants	77,48 %	22,52 %
Total	77,30 %	22,70 %

#### **IV - REPARTITION SELON L'AGE :**

La tranche d'âge la plus touchée est celle des moins de 24 ans (38,34 %) on note aussi un fort pourcentage des plus de 30 ans (40,49 %) qui eux souhaitent une désintoxication.

moins de 18 ans	3,68 %
18 à 24 ans	34,66 %
25 à 29 ans	21,17 %
plus de 30 ans	40,49 %

#### **V - CONSULTATIONS DUES A LA JUSTICE :**

Le nombre d'injonction thérapeutique est de 18 personnes en 1997 dont sept nouveaux cas soit 112 consultations. Un seul patient est issu du contrôle judiciaire mais il a suivi 13 consultations. Enfin 20 personnes incarcérées on été vues en 1997 soit 48 visites à la maison d'arrêt.

## **VI - LES PRODUITS UTILISES :**

OPIACES	55 %
CANNABIS	26,4 %
CODEINE	5,2 %
ALCOOL	4,3 %
MEDICAMENTS	3,4 %
COCAINE	1,8 %
ECTASY	0,9 %

Il faut noter que 83 % des individus sont des polytoxicomanes cependant si nous tenons compte de la consommation de tabac 100 % des individus le sont.

## **VII - ORIGINE DE LA DEMANDE DES CONSULTATIONS :**

JUSTICE	39 PERSONNES	13,73 %
MILIEU SANITAIRE	102 PERSONNES	35,91 %
A L'INITIATIVE DU TOXICOMANE OU DE SES PROCHES	143 PERSONNES	50,35 %

Nous constatons que la majorité des consultants sont présents sous l'influence de leur famille, de leurs amis ou par leur propre volonté.

## **MATERIEL ET METHODE UTILISEES POUR CREER LE CD-ROM**

### **I- MATERIEL :**

- Le matériel à notre disposition est un Pc (Processeur Pentium 200 MMX , Disque dur de 2 Go, 32 Mo de RAM, Multimédia lecteur CD-ROM, carte son) avec une imprimante laser et les logiciels Authorware 4 OC et Xres 3 OC.

- Authorware est un logiciel de conception de logiciel informatique dont l'intérêt est de permettre la conception d'application multiplate-forme et multimédia.

- Authorware 4 OC est basé sur le principe d'une ligne logique sur laquelle des icônes peuvent glisser. Ces icônes sont situées sur une palette. Cette palette contient 13 icônes utilisées pour créer des applications Authorware. Ces icônes glissent à partir de la palette vers la ligne logique, pour produire une séquence d'actions menée par Authorware.

- Xres3.0 OC est un logiciel de traitements d'images utilisé lors de toutes les retouches des photographies et des images nécessaires à ce module. Le choix de Xres 3.0 OR s'est porté par le fait qu'il est livré avec Authorware 4 OC.



: icône affichage : Elle permet de concevoir l'interface du logiciel, d'afficher du texte, une image... sur l'écran.



:  Icône déplacement  : Elle permet de faire déplacer une image ou du texte sur l'écran.



:  Icône effacement  : Elle permet d'effacer une image ou un texte de l'écran.



:  Icône pause  : Elle permet de faire une pause pendant un affichage. Cette pause peut être interrompu par pression sur une touche du clavier ou sur un bouton de la souris.



:  Icône navigation  : Elle permet de faire naviguer l'utilisateur d'une partie à une autre de l'application.



:  Icône Structure  : Elle intègre un ensemble de commandes de navigation utilisable pour se déplacer entre les icônes associées à l'icône Structure.



:  Icône branchement  : Elle permet de faire une boucle séquentielle.



:  Icône interaction  : Elle permet de faire une interaction dans l'application. Elle est arrêtée avec une icône résultat qui peut être un bouton, une égalité...



:  Icône calcul  : Elle permet d'exécuter des expressions et des scripts qui changent les valeurs des variables ou qui exécutent les calculs dans une application. Elle est insérable n'importe où sur la ligne logique ou les associer à d'autres icônes.



:  Icône module  : Elle représente un groupe d'icônes. En groupant des icônes dans une icône Module, l'application est organisée pour que sa présentation soit pratique, quel que soit le nombre d'icônes contenues. Des icônes Module peuvent être placées à n'importe quel point de la ligne logique et associées aux icônes Interaction ou Structure. Des icônes Module sont à l'intérieur d'autres icônes Module et chacune possède sa propre ligne logique.

Quand Authorware rencontre une icône Module, il y accède et exécute celles qui s'y trouvent dans l'ordre où elles apparaissent sur la ligne logique. Une fois qu'il a exécuté la dernière icône, Authorware sort de l'icône Module et exécute l'icône suivante sur la ligne logique principale.



:  Icône animation  : Elle permet d'importer dans Authorware des images animées créées avec d'autres applications.



:  Icône son  : Elle permet de jouer les sons dans les applications Authorware. L'utilisateur peut placer des icônes sons où il veut dans un fichier, charger des sons de différentes sources et régler les options de lecture en fonction de ses besoins. Il peut importer des sons et les stocker en interne dans un fichier, compilé avec le

fichier ou les stocker en externe, indépendamment du programme, et les lier à son application.



:  Icône vidéo  : Elle permet d'inclure, à l'aide d'un lecteur de vidéodisque, une séquence vidéo dans une application Authorware. Pour cela un lecteur de disques laser doit être connecté à l'ordinateur, puis une icône Vidéo est placée dans le fichier Authorware, à l'endroit où doit commencer la séquence.



:  Les deux drapeaux  servent à délimiter l'application lors de sa conception, cela évite de recommencer à chaque fois l'application depuis le début lors de son essai.



:  Les couleurs  permettent de colorer les icônes pour des questions pratiques pour différencier les icônes portant sur les différents types de questions.

## **II CONCEPTION DES QUESTIONS/REponses**

### **2.1 L'ANALYSEUR SYNTAXIQUE :**

- Il est utilisé lorsque la réponse à la question posée, doit être saisie. Son principe est basé sur la reconnaissance, par l'ordinateur, de mots clés préalablement définis.

Différents problèmes se sont posés lors de la réalisation de ces questions :

\* l'ordinateur doit pouvoir reconnaître les différents mots clés même s'ils sont saisis avec des fautes d'orthographe. Il a donc fallu imaginer toutes les erreurs pouvant être effectuées sur un mot. Cet élément est important car ce logiciel est destiné à de nombreux pays francophones.

\* des contre sens peuvent être considérés comme une réponse juste par l'ordinateur. Si une phrase est négative mais qu'elle contient les mots clés elle sera considérée comme correcte. Cela pourra provoquer des fautes graves pouvant induire des erreurs de diagnostic. Il faut donc programmer en écartant les réponses négatives.

## 2.2 LES QUESTIONS A CHOIX MULTIPLES :

- La réponse exacte à la question est proposée à l'utilisateur au milieu de réponses fausses. Le problème posé par ce type de question est purement informatique, en effet les boutons des réponses inexactes doivent être inactivés pour avoir une reconnaissance par l'ordinateur, or ceci est impossible avec ce logiciel. Ce problème a été contourné en utilisant deux variables : la première inhibe le bouton lorsqu'il a été sélectionné, la deuxième inhibe l'ensemble des boutons de la question pendant l'affichage. Le problème subsiste si l'utilisateur clique trop vite car cette méthode d'inactivation est lente à se mettre en place. Il faut donc conseiller aux utilisateurs de ne pas cliquer trop rapidement.

### 2.3 L'HYPERTEXTE :

- L'hypertexte est un lien de navigation permettant d'accéder à une page différente en cliquant sur un mot ou une image. Il est utilisé pour accéder au dossier patient, aux cours, mais aussi pour les questions dont les réponses doivent être sélectionnées à partir d'un texte.

### III METHODES :

-Tox-Didact est un logiciel réalisé par plusieurs équipes qui sont géographiquement divisées. Pour la réalisation de chaque module des consignes ont été données pour permettre au logiciel de rester uniforme et homogène. Ces consignes étaient :

\* Par rapport au contenu : faire toujours vérifier le contenu par un expert en Toxicologie, afin qu'aucune erreur préjudiciable ne se soit glissée, faire attention aux droits d'auteurs, vérifier l'origine des données (cours, images, sons....) et faire une demande d'autorisation aux auteurs ou à la SACEM si c'est nécessaire.

Pour pouvoir créer une application multiplate-forme (PC et MAC), il ne faudra utiliser que des formats qui soient reconnus par les deux types de machine.

Un outil graphique (xRes30~) permettra de faire des conversions si elles sont nécessaires.

Certaines questions utilisent une analyse syntaxique, il faudra donc prévoir un maximum de réponses possibles (fautes d'orthographe comprises). Un

analyseur syntaxique puissant est en cours de développement, il sera utilisé ultérieurement.

Il faudra prévoir des réponses complètes, voire même des liens « hypertexte » vers le cours . Cependant pour éviter de surcharger l'écran par du texte, on pourra insérer une réponse vocale et n'afficher qu'une réponse succincte.

\* Par rapport à la forme : respecter la carte graphique ainsi que la forme des éléments qui sont inclus ( les fonds, les icônes de navigation, les polices et tailles d'écriture, les formes et couleurs des fenêtres, la résolution de 800\*600, l'emplacement des éléments graphiques...)

## LEXIQUE DES ABREVIATIONS UTILISEES EN BIOLOGIE

N.F.S : Numération Formule Sanguine

G.R. :Globule Rouge

G.B. : Globule Blanc

Hb : Hémoglobine

V.G.M :Volume Globulaire Moyen

Ht : Hématocrite

T.P. : Taux de Prothrombine

T.C.A. : Temps de Céphaline Activée

P O<sub>2</sub> : Pression d'oxygène

P CO<sub>2</sub> : pression de gaz carbonique

B.T : Bilirubine Totale

P.A. : Phosphatase Alcaline

G.G.T. : Gamma Glutamyl transpeptidase

A.L.A.T. : Alanine Amino Transferase

A.S.A.T. :Aspartate Amino Transferase

Ca : Calcium

Na : sodium

K : potassium

Cl : chlore

Mg : magnésium

H.b.C.O. : Carboxyhémoglobine

C.P.K. :Créatine Phospho-Kinase

MetHb : méthémoglobinémie

# **BIBLIOGRAPHIE**

1-Filière de soins en toxicomanie dans le département de la Haute-Vienne. Rapport d'activité de 1997. Documents du centre BOBILLOT.

2-. FRANCOIS

Pharmaciens et préventions des toxicomanies

Actualités pharmaceutiques, 1991, Février, 284, p 35-52.

3- FRADET

Le pharmacien d'officine face aux toxicomanes aux opiacées et à la cocaïne

Thèse universitaire de pharmacie, Tour, 1988, n°3535, 168 p.

4- PEREIRA, BEAUVÉRIE, BOUCHEZ, SILVESTRE, JACQUOT, FOURNIER

Les officinaux et les toxicomanes

Les nouvelles pharmaceutiques, 1997, Dec, n°357, p520-525.

5- CORNISH, AURIACOMBE, TIGNOL, O'BRIEN

De la cocaïne au crack : la naissance d'une épidémie et ses conséquences;

La presse médicale, 1998, Fev, n°-2, p 312-317;

6- RICHARD, BASCHARD

Les stupéfiants : généralités

Les actualités pharmaceutiques, 1994, Juil, n° 212, p 21-22.

7- FREUD

De la cocaïne, Bruxelles, Complexe, 1976, 349 p.

8- PELT

Drogues et plantes magiques

Nouvelles éditions, Poitiers, Fayard, 1983, (p 161-169) 336 p.

9 - Statistiques de la SRPJ de Limoges de 1997.

10- REDDA, WALKER, BARNETT, COMMISSARIS

Cocaïne, marijuana, designer drugs- Chemistry pharmacology and behavior- Cocaïne  
pharmacology and toxicology

Floride, CRC press, 1989, (p 71-79), 238 p.

11- BERGER, LEBLANC

Précis des toxicomanies- Trafic des stupéfiants à travers le monde

2 ème édition, Paris, Masson, 1988, (p 143-178), 258 p.

12- BRUNETON

Pharmacognosie- Phytochimie- plantes médicinales

2 ème édition, Paris, Lavoisier, 1993, (p 668-673), 915 p.

13- HURABIELLE

Abrégé de matière médicale : généralités, monographie

Paris, Masson, 1981, 384 p.

14- BERGERET, LEBLANC

Précis des toxicomanies- Coca et cocaïne

2 ème édition, Paris, Masson, 1988, (p23-25), 258 p.

15- REDDA, WALKER, BARNETT, BROWN

Cocaïne, marijuana, designer drugs- Chemistry, pharmacology and behavior-

Pharmacology of cocaïne abuse

Floride, CRC press, 1989, (p 39-52), 238 p.

16- KINTZ

Toxicologie et pharmacologie médico-légale

Collection option, Paris, Elsevier, 1988, p 431-463, 719 p.

17- La Pharmacopée X ème édition

Tome I, 1983, p 1-3.

18- CORNISH, TRIGNOL, O'BRIEN, AURIACOMBE

De la cocaïne au crack

La presse médicale, 1988, Fev, Tom 27, n° 7, p 312-318.

19- RICHARD

Les drogues

Paris, Flammarion, 1996, 127 p.

## + 20- REDDA, WALKER, BARNETT

Cocaïne, marijuana, designer drugs, chemistry, pharmacology and behavior - Cocaïne use  
in man : subjective effects, physiologic reponses and toxicity

Floride, CRC press, 1989, (p83-92), 238 p.

## 21- DICKMANN, BADER

J.O la compétition sans drogue est-elle possible ?

Sciences et vie, 1992, Fev, n° 893, p 32-35.

## 22- NAHAS, TROUVE

Les toxicomanies, pharmacodépendance- Epidémiologie

Paris, Masson, 1988, (p 115), 148 p.

## 4 23- WARNER

Cocaïne abuse

Annual international of medecine, 1993, Août, Vol 119, n° 3, p 226-234.

## 24- LOO

Toxicomanie : les personnalités à risque

Actualités Pharmaceutiques, 1988, Dec, n° 260, p 66-67.

## 25- NAHAS

La drogue bilan scientifique et médical

Collection écologie humaine, Paris, Impression libraire, 1994, 213 p.

26- TROVERO, PIROT, TASSIN, FACY

Drogue et toxicomanie

INSERM, Paris, Nathan, 1993, 100 p.

27- VAYRE, LAPOSTOLLE, OLLIVIER

Cocaïne et coeur : une réalité clinique

Archives des Maladies du coeur et des vaisseaux, 1996, Janv, Tome 89, n° 1, p 85-89.

28- FINSTER, PEDERSON

Physiopathology of illicit drug : cannabis, cocaïne, opiates- Maternal and foetal effects of cocaïne abuse

Advances in the bioscience, Vol 80, Exeter, Prentice Hall, 1991, (p233-246), 316 p.

29- REDDA, WALKER, BARNETT

Cocaïne, marijuana, designer drugs- Chemistry, pharmacology and behavior- Treatment of cocaïne abuse : medical and psychiatry consequences

Florida, CRC press, 1989, (p 97-110), 238 p.

30- JENTZEN

Medical complications of cocaïne abuse

American Journal of Clinical Pathology, 1993, Nov, 100(5), p 475-476.

## 31- RONALD, HAMMER

The neurobiology of cocaine – Cellular and molecular mechanism – Neuronal basis of behavior sensation to cocaine

Florida, CRC press, 1995, (p 81-93), 238 p.

## 32- Dictionnaire VIDAL

75 ème édition, Paris, OVP, 1998, 2078 p.

## 33- TREVOR, STONE

Neuropharmacology- Anaesthetic

New-York, WH Freeman Spertum, 1995, p119-121.

## 34- LESHNER

Molecular mechanisms of cocaine addiction

New england journal of medicine, 1996, Juil, Vol 335, p 128-129.

## 35- VOLOW, FOWLER, WOLF

Physiopathology of illicit drugs : cannabis, cocaine, opiates- Use of positron emission-

Tomography to investigate cocaine

Advencer in the bioscience vol 80, Exeter, Pregmon press, 1991, (p 129-141), 316 p.

## X 36- TROUVE, NAHAS

Toxicomanies, pharmacologie- Neuropsychopharmacologie de la dépendance

Paris, Masson, 1988, (p 15-26), 148 p.

37- Dictionnaire des termes de médecine Garnier Delamarre

24 ème édition, Paris, Maloine, 1995, 1095 p.

38- KATZUNG

Pharmacologie fondamentale et clinique- Drogues et médicaments faisant l'objet d'abus

Padoue (Italie), Piccin, 1996, (p 555-563), 1277 p.

39- O'BRIEN, WOODY

Physiopathology of illicit drug : cannabis, cocaïne, opiates- Psychiatric syndromes  
produced by cocaïne

Advancer in the bioscience vol 80, Exeter, Pregmon press, 1991, (p 219-232), 316 p.

40- BERGERET,LEBLANC

Précis des toxicomanies- Clinique des toxicomanies

2 ème édition, Paris, Masson, 1988, (p 44-45), 258 p.

41- MENDELSON, MELLO

Drug therapy- Management of cocaïne abuse and dependance

New england journal of medecine, 1996, Avr, Vol 334, n° 15, p 965-972.

42- GAY, GEORGE

Cocaïne le produit et les effets

Psychotrope, 1983, 368 p.

43- GAWINS, ELLIWOOD

Medical progress : cocaïne and other stimulants- actions, abuse and treatment

New england journal of medecine, 1988, Mai, 334, p 1173-1181.

44- RONALD, HAMMERJE

The neurobiology of cocaïne- Cellular and molecular mechanisms- Neuroendocrine effects  
of cocaïne

Floride, CRC press, 1995, (p 49-59), 238 p.

45- NAHAS, LATOUR

Physiopathology of illicit drugs : cannabis, cocaïne, opiates- Cardiovascular complications  
of chronic cocaïne abuse

Advances in the bioscience vol 80, Exeter, Pregmon press, 1991, (p 199-210), 316 p.

46- NAHAS, LATOUR

Physiopathology of illicit drugs : cannabis, cocaïne, opiates- Cocaïne and the heart :  
clinical and pathological correlation

Advances in the bioscience vol 80, Exeter, Pregmon press, 1991, (p 211-218), 316 p.

47- RONALD, HAMMER

The neurobiology of cocaïne cellular and molecular mechanisms- Brains imaging studies  
of addict

Floride, CRC press, 1995, (p 65-80), 238 p.

48- NAHAS, TROUVE

Les toxicomanies, pharmacodépendances- Propriétés communes des drogues

Paris, Masson, 1988, (p 33-36), 148 p.

49- NAHAS, TROUVE

Les toxicomanies, pharmacodépendances- Propriétés particulière des drogues entraînant  
une dépendance

Paris, Masson, 1988, (p 37-55), 148 p.

50- KATZUNG

Pharmacologie fondamentale et clinique- Pharmacologie périnatale et clinique

Padoue, Piccin, 1996, (p 1097), 1277 p.

51- LEONARD

Fundamentals of psychology- psychopharmacology of drug of abuse

New-York, Wiley, 1994, (p 206-209), 394 p.

52- GELLER, FELDMAN

Disability payments among schizophrénie cocaïne abusers

New england journal of medecine, 1996, Mars, Vol n°10, p 664-665.

53- GIROUD, MATHE, MEYNIEL

Pharmacologie clinique- Base de la thérapeutique pharmacodépendance engendrée par les  
substances psychotropes

2 ème édition, Paris, Expansion scientifique française, 1988, (p 142-158), 2352 p.

54- TREVOR, STONE

Neuropharmacology- Stimulants, hallucinogens and others drugs of abuse  
New-York, WH Freeman spertum, (p 124-125), 1995.

55- NAHAS, TROUVE

Les toxicomanies pharmacodépendance- Traitement et réhabilitation  
Paris, Masson, 1988, ( p90-91), 148 p.

56- KATZUNG

Pharmacologie fondamenetale et clinique- Anaesthésiques locaux  
Padoue, Picin, 1996, (p 455-463), 1277 p.

57- KATZUNG

Pharmacologie fondamenetale et clinique- Traitement des intoxications  
Padoue, Picin, 1996, (p 1079-1093), 1277 p.

58- Internet : [http// 152 77 200 66 / paracelce/ paracelse html](http://152.77.200.66/paracelce/paracelse.html)  
mise à jour le 14. 09. 1996.

59- GAWIN

Flupentixol induced aversion to crack-cocaïne  
New england journal of medecine, 1996, Mai, Vol 334(20), p 1341-1342.

60- LEONARD

Fundamentals of psychopharmacology- Drug and treatment of depression

New-York, Wiley and sons, 1994, (p 65), 394 p.

61- BAILLY, VENISSE

Addiction quels soins ?

Paris, Masson, 1997, 271 p.

62- SCHORDERET

Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques- Approche  
chimiothérapique de l'addiction

2 ème édition, Genève, Frison Roche, 1992, (p 100), 918 p.

63- POU DART

Approche cognitivo-comportementale des addictions

Paris, Masson, (p 175-181), 1997.

64- Méthodes recommandées pour l'identification de la cocaïne

Nations Unies, New-York, 1986.

65- NAHAS, TROUVE

Les toxicomanies pharmacodépendance- Analyses et détection des drogues

Paris, Masson, 1988, (p 79-80), 148 p.

66- LAFARGUE

Transformations et pharmacocinétique des cannabinoïdes, de la cocaïne et des dérivés morphiniques

Revue Française des laboratoires, 1991, mai, n°222, p 77-84.

67- BRACHET

Rapport de stage de l'IUT informatique, Limoges, Mai, 1998, 48 p.

68- X

Le choix du toxicomanes- Expérience théorie analyse

Institut de recherches spécialisées, Paris, L'Hartman, 1994, 76 p.

69- FREJAVILLE, BOURDON

Toxicologie clinique et analytique

Paris, Flammarion, 1987, (p 274-275), 345 p.

70- BASCHARD, RICHARD

Les stupéfiants : les drogues hallucinogènes

Actualités Pharmaceutiques, 1984, Sept, 213, p 36-41.

71- BOUGNOUX

Contribution à l'étude de la toxicomanie en Limousin

Thèse universitaire de pharmacie, Limoges, 1988, 213 p.

72- FORA

L'actualité de la cocaïne

Thèse universitaire de pharmacie, Poitier, 1989, 146 p, n° 1506.

73- POROT

Que sais-je ? Les toxicomanies

Vendôme, Presse universitaire de France, 1971, 127 p.

74- KATZUNG

Pharmacologie fondamentale et clinique- Médicaments stimulants les adénorecepteurs

Padoue, Piccin, 1996, (p 152-155), 1277 p.

75- BAUD, CONSO, FREJAVILLE, GARNIER

Toxicologie clinique- Bismuth

4 ème édition, Paris, Flammarion, 1987, (p116), 956 p.

76- EVREUX, RECHE, MOTIN, VINCENT

Precis de toxicologie clinique

Paris, Masson, 1968, 256 p.

77- GRINSPOON, BAKALER

Cocaïne

Montréal, Opuscule, 1978, 448 p.

78- RICHARD, BASCHARD

La cocaïne

Les Actualités Pharmaceutiques, 1984, Juil, n° 212, p 47- 56.

79- SCHLETTER

Le crack : une forme de cocaïne inhalée

La Presse Médicale, 1997, Nov, tome 261, p 1695.

80- BOUEN

Bases pharmacologiques de la dépendance à la cocaïne

La Lettre du Pharmacologue, 1995, Juin, Vol 9, p 128-130.

81- NICOLAS, PUECH, DOMIC, LAQUIELLE

Cocaïne consommation en hausse- Débat des entretiens de Bichat

Actualités Pharmaceutiques, 1990, n° 282, p 53-55.

82- FERRON

Espace de confidentialité à l'officine- extrait de thèse

Actualités Pharmaceutiques, 1997, Dec, n° 359, p 33-42.

83- SIRANYAN

Evolution de la pratique officinale

Actualités Pharmaceutiques, 1997, Mars, n° 351, p 44-52.

84- CAVADA

La marche du siècle- Les nouvelles drogues attention danger

1998, Mars, France 3.

85- BRIARD

Témoignages de pharmaciens

Moniteur des Pharmaciens et Laboratoires, 1997, Mars, n° 2207, p 20-25.

86- OLIBRIER, NORDAU, PETRY

Dopage tricherie sur ordonnance

Moniteur des Pharmaciens et Laboratoires, 1997, Sept, n° 2297, p 22-31.

87- DICKMAN, BARDER

De l'entraînement physique à l'entraînement chimique

Science et Vie, 1992, n° 893, p 42-51.

88- BERGERET

Que sais-je ? Toxicomanie et personnalité

Paris, Presses Universitaire de France, 1982, 127 p.

89- PARDIEU

Information statistique sur les drogues et les toxicomanies

Paris, La documentation française, 1994.

90- NAU

Un rapport officiel rapproche la dangerosité de l'alcool à celle de l'héroïne et de la cocaïne

Le monde, 1998, 7 juin, p 7.

91- PIAZZA

L'origine de la toxicomanie

Actualités pharmaceutiques, 1998, Juin, n° 365, p 3.

92- PIAZZA

Vulnérabilité aux drogues

Actualités pharmaceutiques, 1998, Juin, n° 365, p 44-45.

93- VITRUM, LOGAN, GALEY, PAPPAS, VOLKOW, WANG, FOLTIN

Relation ship between subjective effects of cocaïne and dopamine transporter occupancy

Nature, 1997, Avril, Vol 386, p 827-830.

94- VOLKOW, WANG, FOWLER, LOGAN, GATLEY, HITZEMAN, PAPPAS

Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaïne dependant subject

Nature, Avril, Vol 386, p 830-833.

95- TREVOR, STONE

Neuropharmacology- The autonomic nervous system

New-York, Freem spertum, 1995, p 33.

96- LEONARD

Fundamentals of psychology : basic aspect of neurotransmitter function

New-York, Wiley, 1994, (p 45), 394 p.

97- NAHAS, TROUVE, MANGER, LATOUR

Physiopathology of illicit drugs : cannabis, opiates, cocaïne- Cocaïne and  
sympathoadrenal system

Advancer in the bioscience vol 80, Exeter, Pregamon press, 1991, (p 151-164), 316 p.

98- REDDA, WALKER, BARNET

Cocaïne, marijuana, designer drugs – Chemistry and behavior – Cocaïne kinetics in  
humains

Floride, CRC press, 1989, (p 53-69), 238 p.

99- SOFUOGLU

Correspondance : cocaïne associated myocardial ischemia

New england journal of medecine, 1996, Vol 334(8), p 535.

100- Ministère de la justice.

Service de Mr Dopking, Tel : 01.44.77.60.60.

101- Nouveau code pénal, ancien code pénal

Paris, Dalloz, 1997, 2478 p.

102- PELT

Drogues et plantes magiques – Essai de définition et de classement

Nouvelles éditions, Poitiers, Fayard, 1983, (p 5-15), 336 p.

103- INABA, COHEN

Excitants calmants hallucinogènes

Padova, Piccin, 1997, 383 p.

104- COMBESQUE

Le crack se répend dans Paris

Interdépendance, 1994, n° 16, p 5-6.

## TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	p 8
INTRODUCTION	p 11
CHAPITRE I : LA COCAÏNE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE :	p 14
I- Historique :	p 15
II- Production et trafic :	p 17
III- Etude descriptive :	p 22
IV- Propriétés physico-chimiques :	p 24
V- Différentes formes de la cocaïne et leurs modes d'administration :	p 31
VI- Les utilisateurs :	p 33
VII- Toxicocinétique :	p 36
7.1- Résorption :	p 36
7.1.1 La voie orale :	p 36
7.1.2 La voie pulmonaire :	p 36
7.1.3 La voie intra nasale :	p 37
7.1.4 La voie intraveineuse :	p 37
7.2- Distribution – diffusion :	p 38
7.3- Métabolisation :	p 39
7.4 Elimination :	p 40
VIII- La pharmacologie :	p 41
8.1- Mécanisme d'action de la cocaïne :	p 41
8.1.1 Mécanisme d'action de l'anesthésie locale :	p 42
8.1.2 Activité sympathomimétique :	p 43

8.2 Tolérance et dépendance :	p 44
8.2.1 Définitions :	p 44
8.2.2 Les effets de la cocaïne :	p 45
IX- Toxicologie :	p 46
9.1- Les effets :	p 46
9.1.1 Les effets psychologiques :	p 46
9.1.2. Les effets cardiovasculaires :	p 47
9.1.3 Les effets pulmonaires :	p 48
9.1.4 Les effets neurologiques :	p 49
9.1.5 Les effets rénaux :	p 50
9.1.6 Les effets endocrinologiques :	p 51
9.1.7 Les effets hépato-gastrologiques :	p 51
9.1.8 Les effets sur les fonctions sexuelles :	p 52
9.1.9 Les effets obstétricaux :	p 52
9.1.10 Les effets oculaires et otorhynolaryngologiques :	p 54
9.1.11 Les effets indirects :	p 54
9.2- La toxicité aiguë :	p 55
9.3- L'intoxication chronique :	p 56
X- Le sevrage :	p 57
10.1 Le « crash » :	p 57
10.2 Le manque :	p 58
10.3 L'extinction :	p 59
XI- Le traitement :	p 59
11.1- Le traitement de l'intoxication aiguë :	p 60
11.1.1 Les traitements chimiothérapeutiques :	p 60

11.1.2 Les autres traitements :	p 62
11.2- Le traitement du sevrage :	p 62
11.2.1 Les antidépresseurs :	p 63
11.2.2 Les anticonvulsivants :	p 64
11.2.3 Les dopaminostimulants :	p 64
11.2.4 Les vitamines :	p 65
11.2.5 La psychothérapie :	p 66
11.3 Les traitements du futur :	p67
XII- Les identifications et les méthodes d'analyse :	p 68
12.1 Identification de la cocaïne sous forme d'une drogue :	p 68
12.1.1 Test de coloration :	p 68
12.1.2 Test olfactif :	p 69
12.1.3 Réaction micro cristalline :	p 69
12.2 Analyse au niveau d'un organisme :	p 69
12.2.1 Les différents milieux :	p 69
12.2.1.1 Le plasma :	p 70
12.2.1.2 L'urine :	p 70
12.2.1.3 Les cheveux et les poils :	p 70
12.2.1.4 La salive :	p 71
12.2.1.5 La sueur :	p 71
12.2.1.6 Les autres milieux :	p 72
12.2.2 Les techniques d'identification :	p 72
12.2.2.1 La chromatographie couche mince :	p 72
12.2.2.2 Les méthodes immunochimiques :	p 73
12.2.2.3 La chromatographie en phase gazeuse :	p 73

## 12.2.2.4 La chromatographie en phase liquide haute

performance	p 74
Conclusion :	p 75
CHAPITRE II : DEVELOPPEMENT D'UN CAS CLINIQUE :	p 76
Présentation du cas clinique :	p 77
Examen clinique :	p 78
Antécédents :	p 79
Questions :	p 80
Diagnostic :	p 81
Mécanisme d'action :	p 85
Métabolisation :	p 87
Détection :	p 91
Examens :	p 94
Biologie :	p 98
Traitement :	p 100
Législation :	p 104
Questions de généralités :	p 106
CAPITRE III PRESENTATION DU PROJET TOX-DIDACT :	p 110
I-Introduction	p 111
II-Les points essentiels caractérisant ce logiciel	p 112
III- Complémentarité et synergie dans la conception	p 113
IV- Comment sera mobilisé cet important potentiel	p 114
V- Complémentarité dans les moyens de diffusions :	p 115
VI- Utilisation du logiciel :	p 118

6.1 Le dossier patient :	p 119
6.2 La barre d'icônes :	p 122
6.3 Exemples de questions :	p 123
6.3.1 La question à choix multiples :	p 123
6.3.2 La question où la réponse est cliquée sur un texte :	p 124
6.3.3 La question à réponse type « texte à saisir » :	p 125
6.3.4 La question à texte déroulant :	p 127
6.4 Les compléments aux questions :	p 128
CONCLUSION :	p 131
ANNEXES :	p 133
Adresses des organismes :	p 134
Le vocabulaire du toxicomane :	p 135
Le centre Bobillot et ses statistiques :	p 137
Matériel et méthode utilisés pour la réalisation du CD ROM :	p 141
I Matériel	p 141
II Conception des questions/réponses :	p 144
2.1 Analyseur syntaxique :	p 144
2.2 Questions à choix multiples :	p 145
2.3 L'hypertexte :	p 146
III Méthodes :	p 146
Lexique des abréviations utilisées en biologie :	p 148
BIBLIOGRAPHIE :	p 150
TABLE DES MATIERES	p 169
SERMENT DE GALIEN	p 174

I

C

1

S

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
  
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
  
- De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
  
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 30

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## RESUME

Ce travail constitue une contribution à la mise en place d'un logiciel d'enseignement assisté par ordinateur en toxicologie baptisé « Tox- Didact ». Il consiste en l'étude de l'intoxication chronique de la cocaïne à travers un cas clinique mis sous une forme permettant la programmation à l'aide du logiciel « Authorware ».

La première partie de ce travail expose une étude bibliographique traitant des propriétés physico-chimiques, de toxicocinétique et de l'aspect toxicologique (toxicité neuronale, cardiaque, pulmonaire, hépatique, sur les fonctions sexuelles de l'homme et de la femme...). Le traitement des intoxications ainsi que les différents moyens d'identification de la cocaïne et de ses métabolites sont aussi développés.

La deuxième partie révèle le cas clinique choisi pour illustrer l'intoxication chronique à la cocaïne ainsi que l'ensemble des questions – réponses permettant l'auto - apprentissage. Ces questions sont de quatre types : les questions à choix multiple, les questions où les réponses sont à cliquer à partir d'un texte, les questions où la réponse est à saisir et les questions à texte déroulant.

La troisième partie présente le logiciel de programmation utilisé ainsi que quelques exemples de question illustrant le résultat final de la programmation.

---

## MOTS CLES

- Cocaïne.
  - Toxicologie clinique.
  - Intoxication chronique.
  - Enseignement assisté par ordinateur
- 

## JURY :

Monsieur le professeur Gérard Lachâtre  
Mme le pharmacien Marie Claude Baudrin  
Melle Hayat Lotfi Maître de conférence  
Mr le professeur Alain Pineau  
Mr le docteur P.-J.-A. Villeger Praticien hospitalier

Président  
Juge  
Juge  
Juge  
Juge