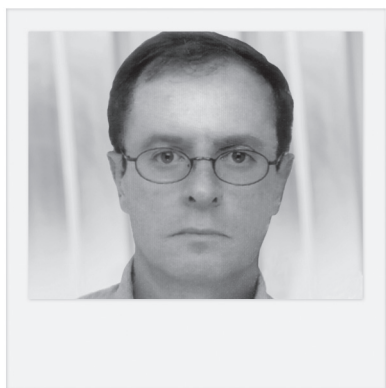


Cœur et cocaïne

RÉSUMÉ : La France, comme les autres pays d'Europe, est confrontée à une augmentation de la consommation de cocaïne en dehors des groupes à risque.

La cocaïne est un alcaloïde dont la cardiotoxicité aiguë dépend d'un effet adrénérgique, vasospastique et prothrombotique contemporain de la prise de cocaïne. Lors de la prise prolongée, se rajoute une cardiotoxicité directe avec une atteinte dégénérative du myocarde et un athérome coronaire précoce. La prise de cocaïne entraîne des douleurs thoraciques dans 56 % des cas avec un risque d'infarctus entre 0,7 % et 6 %.

Les trois-quarts des usagers de cocaïne ont une consommation associée d'alcool et de tabac qui constitue un facteur aggravant de la cardiotoxicité de la cocaïne avec majoration du risque de mort subite. Un quart de ces patients sont sous traitement par le chlorhydrate de méthadone, facteur favorisant des torsades de pointe.



→ P. PODEVIN¹, M. GENEST²

¹ Unité de Gastroentérologie, Pôle Médical, Centre Hospitalier Léon Binet et CSAPA Alcool, PROVINS.

² Unité de Cardiologie, Pôle Médical, Centre Hospitalier Léon Binet, PROVINS.

La cocaïne (benzoïlméthylecgonine) est un alcaloïde contenu dans la feuille de l'arbuste *Erythroxylon coca*. Initialement utilisée sous forme de macération des feuilles dans le vin, la cocaïne connaît ses heures de gloire en Europe fin XIX^e comme stimulant et aphrodisiaque. En 1861, Albert Niemann purifie l'alcaloïde en solution dans l'acide chlorhydrique. La cocaïne hydrochloride se présente sous forme d'une poudre permettant son utilisation en médecine comme anesthésique en chirurgie ophtalmologique dès 1884, ou dans le traitement des céphalées, des troubles digestifs et de la cachexie.

Peu à peu discréditée en raison de ses effets arythmogènes (Orr Anesthesia 68), la cocaïne perd progressivement son statut de médicament au profit de celui de drogue dans le début des années 1960. Aux Etats-Unis, le développement du *free-basing* en 1985, technique de dissolution à chaud de la cocaïne hydrochloride en milieu basique (ammoniaque ou bicarbonate de sodium), permet d'obtenir un précipité de cocaïne base (crack). Insoluble dans l'eau, le crack peut être vaporisé à chaud, permettant son inhalation par voie respiratoire.

Alors que l'usage du crack est resté limité aux populations noires dans les quartiers défavorisés, la consommation de cocaïne n'a cessé d'augmenter dans les différents pays, y compris la France.

La cocaïne est devenue la deuxième substance illicite la plus consommée après le cannabis. On estime en effet que 5 % de la population européenne âgée de 15 à 64 ans a déjà expérimenté l'usage de cocaïne et que 3,7 % en consomment régulièrement. Chez les jeunes de 17 ans, la cocaïne est avec l'alcool le produit dont l'expérimentation augmente le plus alors que celles de cannabis et de tabac diminuent. En France, en 2005, l'usage de cocaïne concernait 1 % des personnes âgées de 15 à 39 ans, selon l'OFDT, ce chiffre a triplé entre 2000 et 2008 (ESCAPAD). Parallèlement, le nombre d'interpellations pour usage de cocaïne a été multiplié par 5 depuis 1995. En France et aux Etats-Unis, la cocaïne est le produit illicite le plus souvent en cause dans les passages aux urgences et l'une des principales causes de morts constatées en médecine légale (*J Addict Dis*, 2007).

Chez les consommateurs de cocaïne, l'alcool-dépendance est très élevée, de

l'ordre de 50 à 90 %. L'alcool potentialise l'effet euphorisant de la cocaïne et le *craving* (besoin irrésistible de consommer), diminue les effets négatifs de la drogue comme l'insomnie, la nervosité ou l'anxiété et les manifestations de dysphoriques secondaires à son arrêt. Par ailleurs, la cocaïne stimule les performances psychomotrices perturbées par l'alcool et potentialise l'effet euphorisant de l'alcool (Hearn *J Neurochem*, 1991).

Pharmacinétique

L'inhalation est la forme la plus addictive compte tenu de la brièveté des effets. La voie transmuqueuse, essentiellement nasale, est la plus utilisée, elle conduit à des effets plus prolongés pouvant durer jusqu'à 90 minutes (**tableau I**). La demi-vie plasmatique de la cocaïne est de l'ordre de 45 à 90 minutes. La cocaïne est solubilisée et détoxifiée en benzoylecgonine et ecgonine méthyl ester par des cholinestérases hépatiques et plasmatiques. En présence d'alcool, la cocaïne est transestérifiée avec l'éthanol par des carboxylestérases microsomaux hépatiques et rénales en un autre métabolite actif : le cocaéthylène, doué d'une activité psychopharmacologique comparable, mais d'une demi-vie d'élimination trois fois plus longue (Bourland, *Drug Metab Disp*, 1998).

La prise de cocaïne est détectable dans le sang ou les urines durant quelques heures. Le benzoylecgonine est détectable par immunassay qualitatif. Le seuil de détection est de 300 ng/mL dans les urines durant 24 à 48 heures. Ce délai peut être beaucoup plus long chez les consommateurs réguliers de fortes doses. Enfin,

Voie d'administration	Début de l'effet	Pic de l'effet	Durée d'action
Inhalation de fumée (crack)	3-5 secondes	1-3 minutes	5-15 minutes
Intraveineuse	10-60 secondes	3-5 minutes	20-60 minutes
Transmuqueux (nasal)	1-5 minutes	15-20 minutes	60-90 minutes

TABEAU I : Pharmacocinétique de la cocaïne (d'après Egred *et al. Post Med J*, 2005).

Effet	Mécanisme
Inotrope chronotrope positif	Agoniste α , β adrénergique (Foltin <i>Drug Alcohol depend</i> , 2003).
Vasoconstriction coronaire	Agoniste α adrénergique (Lange, <i>New Engl J Med</i> , 1989). Production d'endothéline-1 (Wilbert-Lampen, <i>Circulation</i> , 1998). Diminution de production de NO (Mo, <i>AM J Hypertension</i> , 1998).
Hypercoagulabilité	Augmentation PAI (Kolodgic, <i>J Am Coll Cardiol</i> , 1991). Augmentation du nombre de plaquettes (Rinder, <i>Circulation</i> , 1994). Activation plaquettaire (Kugelmass, <i>Circulation</i> , 1993). Agréabilité plaquettaire (Rezlalla, <i>Am J Cardiol</i> , 1993). Augmentation f VIII, fibrinogène (Coleman, <i>West J Med</i> , 1982).

TABEAU II : Physiopathologie.

la prise de cocaïne est détectable par une technique RIA à partir des cheveux durant plusieurs semaines, à quelques mois après la prise (Ness, *New Engl J Med*, 1999).

Mécanisme d'action

La cocaïne augmente la fréquence cardiaque, la tension artérielle et la contractilité du myocarde, et donc la consommation d'oxygène, réduit l'apport d'oxygène par spasme coronaire, induit un état prothrombotique et accélère l'athérosclérose (**tableau II**).

Manifestations cliniques

1. Précordialgies et infarctus du myocarde

Les signes cardiorespiratoires sont fréquemment décrits chez les consommateurs de cocaïne. La douleur thoracique est présente dans 56 % des cas. Les autres plaintes sont principalement la dyspnée, l'anxiété, les palpitations, les vertiges et les

nausées (Brody, *AM J med*, 1990). Depuis la description princeps (Coleman, *West J Med*, 1982) chez un sujet de 38 ans, co-consommateur de tabac, la prévalence de l'infarctus en cas de douleur thoracique est très variable dans la littérature. De l'ordre de 6 % dans une étude prospective de cohorte (Hollander, *Acad Emerg Med*, 1994) et une série rétrospective (Weber, *Acad Emerg Med*, 2000) avec 83 % de co-consommation de tabac dans la première étude. D'autres études en revanche rapportent des chiffres nettement inférieurs, compris entre 0,7 % (Feldman, *Ann Emerg Med*, 2000) et 2,8 % (Kontos, *Ann Emerg Med*, 1999) selon que le critère de sélection est une douleur thoracique isolée ou associée à d'autres signes tels que dyspnée, palpitation ou douleur maxillaire. Dans une étude avec angiographie, l'infarctus survient dans environ un quart des cas sur des coronaires saines (Hollander, *Vet Human Toxicol*, 1997). Par conséquent, l'infarctus peut être la conséquence d'un spasme ou d'une thrombose ou des deux. (Zimmerman, *J Am Coll Cardiol*, 1987). Le taux de complication de l'infarctus est relativement bas : 5 à 7 % d'insuffisance cardiaque, 4 % à 17 % d'arythmie ventriculaire (Hollander, *Arch Intern Med*, 1995).

Les anomalies électriques sont trompeuses bien que fréquentes (56 % à 84 %) et leur interprétation est difficile. La sensibilité d'un sus-décalage de ST n'est que de 35 %, la spécificité, les valeurs

prédictives positives et négatives étant respectivement de 89 %, 18 % et 95 % (Hollander, *Acad Emerg Med*, 1995). Les effets cardiovasculaires de la prise de cocaïne sont rapides, le pic de l'effet sur la fréquence et la pression artérielle est atteint en 10 minutes et dure 45 minutes. Dans la plupart des cas, les douleurs associées ou non à la nécrose myocardique apparaissent dans l'heure (Gitter, *Ann Intern Med*, 1991) suivant la consommation, mais peuvent aussi être retardées de plusieurs heures (Isner, *NEJM*, 1986).

Une consommation associée d'alcool et de tabac est retrouvée dans 76 % et 80 % des morts subites principalement de cause cardiovasculaire (62 %), chez les consommateurs de cocaïne (Lucena, *Eur Heart Journal*, 2010). Le tabac exacerbe l'effet vasoconstricteur de la cocaïne (Moliterno, *New Engl J Med*, 1994). La consommation d'alcool potentialise les effets cardiovasculaires de la cocaïne (Farre, *J Pharm Exp Therap*, 1993).

2. Troubles du rythme

Les troubles du rythme sont également fréquents, habituellement transitoires et réversibles avec l'élimination de la cocaïne. Parmi ceux-ci, on retrouve des tachycardies ou des bradycardies sinusales, des arythmies supraventriculaires, des blocs de branche, des fibrillations ventriculaires, des tachycardies ventriculaires, des torsades de pointe, des asystolies, des RIVA et des syndromes de Brugada (Bauman, *J Clin Pharmacol*, 1994 ; Om, *Am Heart J*, Nanji *Chest*, 1992). Enfin, l'usage de cocaïne peut être responsable d'un allongement du QT ou du QRS.

Les effets arythmogènes résultent d'une augmentation du tonus sympathique qui abaisse le seuil de fibrillation ventriculaire, les inhibiteurs calciques ont un effet préventif (Billman, *J Pharm Exp Therap*, 1989). Les troubles de conduction sont liés au blocage des canaux sodium impli-

qués dans les potentiels d'action rapide. La vigilance doit être accrue chez les patients sous méthadone en raison du risque d'allongement du QT et de torsade de pointe, sachant qu'environ un quart des patients sous méthadone consomment également de la cocaïne. Cependant, dans la majorité des cas, les arythmies sévères avec menace vitale surviennent dans un contexte d'hypoxie et d'acidose métabolique (Wang, *Am J Emerg Med*, 1999).

3. Myocardites et cardiomyopathies

L'existence de myocardites et de cardiomyopathies dilatées est largement rapportée dans la littérature chez les consommateurs de cocaïne. La toxicité myocardique peut être liée à un phénomène d'hypersensibilité indépendant de la dose ou à une toxicité dose-dépendante responsable de la destruction des myofibrilles et d'une fibrose interstitielle. La dilatation du ventricule gauche est la seconde constatation anatomique dans une série autopsique récente de morts subites (Lucena, *Eur Heart J*, 2010). Une dilatation ventriculaire gauche est retrouvée dans 20 % à 30 % des autopsies ou des biopsies myocardiques chez les consommateurs réguliers.

4. Endocardites

L'usage de cocaïne augmente le risque d'endocardite bactérienne de façon

POINTS FORTS

- ➞ Douleur thoracique sujet < 30 ans avec antécédents de prise de drogue.
- ➞ Peu de spécificité des signes ECG.
- ➞ Faible taux de complications de l'infarctus.
- ➞ Importance des cofacteurs alcool et tabac.
- ➞ Éviter la prescription de bêtabloquants.

significativement plus importante que les autres drogues injectables. Ces endocardites prédominent sur le cœur gauche (Chambers, *Ann Intern Med*, 1987). Cet effet encore mal compris pourrait résulter, au moins en partie, d'un effet immunosuppresseur de la cocaïne sur l'immunité innée (Mao, *Cell Immunol*, 1996).

5. Dissection aortique

La littérature rapporte quelques cas de dissections aortiques de type A et B, ou de dissections coronaires chez des consommateurs de crack (Hsue, *Circulation*, 2002). L'association à une hypertension artérielle semble très fréquente (79 %) (Hsue, *Circulation*, 2002). Ce diagnostic doit donc faire partie des diagnostics à évoquer.

[Prise en charge thérapeutique

La prise en charge de douleur coronaire ne diffère pas des autres syndromes coronariens aigus, à la réserve près que les bêtabloquants présentent un risque théorique de spasme coronarien, lié à l'effet adrénergique alpha.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.