

Addiction à la cocaïne : données actuelles pour le clinicien

Laurent Karila¹, Rim Zarmdini², Aymeric Petit³, Geneviève Lafaye², William Lowenstein⁴, Michel Reynaud²

1. Université Paris Sud-11, AP-HP, Hôpital universitaire Paul-Brousse, Centre d'enseignement, de recherche et de traitement des addictions, CEA-Inserm U1000, Villejuif, France
2. Université Paris Sud-11, AP-HP, Hôpital universitaire Paul-Brousse, Centre d'enseignement, de recherche et de traitement des addictions, CEA-Inserm U669, Villejuif, France
3. Université Paris-7, AP-HP, Hôpital Bichat, Service de psychiatrie et d'addictologie, Villejuif, France
4. SOS Addictions, 75016 Paris, France

Correspondance :

Laurent Karila, Université Paris Sud-11, Hôpital universitaire Paul-Brousse, Centre d'enseignement, de recherche et de traitement des addictions, 12, avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94800 Villejuif, France.
laurent.karila@pbr.aphp.fr

Disponible sur internet le :
31 mai 2013

■ Key points

Cocaine addiction: Current data for the clinician

Cocaine remains the second most commonly used illicit drug worldwide after cannabis. Observed levels of cocaine use among countries considerably vary. An increased cocaine use is recorded in the general European population.

Cocaine addiction is a worldwide public health problem, which has somatic, psychiatric, socio-economic and judicial complications. It is a multifactorial disorder variable in its clinical manifestations and heritable. Compared to the general population, there is a high prevalence of somatic and psychiatric disorders among cocaine-dependent patients. There are predictable dose-related effects of pharmacological action of cocaine and effects which are uncommon, unrelated to dose and occur randomly in this population.

The number of patients entering drug treatment for primary cocaine use has been increasing in Europe for several years. However, there is no specific pharmacotherapy with

■ Points essentiels

La consommation de cocaïne a globalement augmenté en Europe, notamment en France ces dernières années. Ce produit psychostimulant est devenu, en l'espace de cinq années, la seconde drogue illicite la plus consommée dans le monde après le cannabis.

Les effets de la cocaïne dépendent de la dose consommée, de la voie d'administration utilisée, des sujets et des substances associées.

L'addiction à la cocaïne est une maladie multifactorielle d'installation progressive avec des conséquences somatiques, psychiatriques, cognitives et sociales.

Le nombre de demandes de traitement pour l'addiction à la cocaïne augmente progressivement d'année en année. Aucune pharmacothérapie n'est actuellement validée pour le traitement de cette maladie. Les avancées récentes en pharmacologie, en neurobiologie et en imagerie cérébrale ont permis de faire émerger des pistes pharmacologiques prometteuses.

established efficacy for the treatment of cocaine addiction, nor is any medication approved by regulatory authorities for such treatment. Recent controlled clinical studies and laboratory studies have highlighted some very promising medications. The perfect therapeutic platform for abstinence initiation and relapse prevention of cocaine addiction is a combination of pharmacological treatments and behavioral treatments. Targeting somatic and psychiatric comorbidity is another way to use pharmacological treatments in addictions.

Selon l'Organisation des Nations unies, la culture totale de la coca représentait une superficie de 149 000 hectares correspondant à une production comprise entre 788 et plus de 1060 tonnes de cocaïne pure en 2012. Le Pérou, la Colombie et la Bolivie en sont les principaux pays producteurs [1]. La cocaïne est l'un des nombreux alcaloïdes extraits des feuilles de deux espèces de cocaïer dénommé *Erythroxylum*. À un niveau mondial, ce produit psychostimulant est devenu, en l'espace de quelques années, une drogue illicite extrêmement présente sur la scène des drogues, même si le cannabis reste au sommet des consommations, et que les drogues de synthèse et la méthamphétamine font une percée importante. L'usage de cocaïne a globalement augmenté en Europe, notamment en France, ces dernières années pour plusieurs raisons comme la saturation du marché nord américain ; un marché économique européen relativement vierge ; de nouvelles filières d'exportation ; la baisse du prix au gramme et une image moins stigmatisante que les autres drogues (opiacés par exemple) [1]. Dans les années 1990, la forme base de la cocaïne (crack essentiellement) a émergé, même si sa consommation restait rare et circonscrite à certains milieux très défavorisés dans le Nord-est parisien et dans les Caraïbes. Récemment, elle a progressivement diffusé dans les différentes classes sociales, notamment sous la forme freebase [1].

L'addiction à la cocaïne est une pathologie multifactorielle d'installation progressive avec des conséquences somatiques, psychiatriques, cognitives et sociales. Les différentes phases cliniques de l'addiction à la cocaïne s'inscrivent dans un cycle comprenant une intoxication aiguë d'allure maniaque, une dysrégulation hédonique, un *craving*, une perte de contrôle avec des troubles cognitifs et un comportement de recherche de produit avec une prise de risques multiples [2].

La cinquième version du DSM, classification des maladies mentales proposée par l'*American Psychiatric Association* attendue pour le printemps 2013, verra apparaître un chapitre sur l'usage des substances et les troubles addictifs. La fiabilité diagnostique de l'abus est pauvre et l'abus de substances n'est en aucun cas un prodrome de la dépendance. Le terme dépendance sera maintenant limité à la dépendance physiologique qui est une réponse normale à des doses répétées de

La meilleure plateforme thérapeutique est de combiner l'approche médicamenteuse à l'approche psychothérapeutique dans les différentes étapes du traitement, à savoir l'initiation de l'abstinence (comprenant le sevrage thérapeutique) et la prévention de la rechute. Cibler pharmacologiquement les complications psychiatriques et somatiques fait partie intégrante du traitement des patients dépendants à la cocaïne.

médicaments (antidépresseurs, opioïdes...) ou de drogues. La présence d'un sevrage ou d'une tolérance n'est pas prise en compte dans le diagnostic de trouble lié à l'usage de substances si elle survient dans un contexte de prescription médicamenteuse appropriée et médicalement contrôlée (www.dsm5.org : dernier accès le 31 juillet 2012).

Aucune pharmacothérapie n'est actuellement validée pour le traitement de l'addiction à la cocaïne. Cependant, de nombreuses pistes pharmacologiques ont émergé. La Haute Autorité de santé a publié des recommandations concernant les bonnes pratiques cliniques concernant la prise en charge de cette population de sujets souffrant de l'addiction à ce psychostimulant. Nous proposons un article de synthèse avec une actualisation des données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques pour tout praticien confronté à ce problème d'addiction chez les patients qu'il suit. Pour ce faire, nous avons sélectionné les articles scientifiques de langue anglaise et française publiés entre 1985 et 2012 en consultant les bases de données *Medline*, *Embase*, *PsycInfo*, *Google Scholar* et *Clinicaltrials.gov*. Les mots clés utilisés seuls ou en association étaient les suivants : *cocaine*, *dependence*, *craving*, *complications*, *pharmacological treatment*, *psychotherapy*, *behavioral treatment*.

Données épidémiologiques

La consommation de cocaïne est particulièrement élevée chez les hommes. Le sex-ratio est au moins de deux hommes pour une femme entre 15 et 34 ans dans certains pays. En France, ce ratio est de 3/1. Des variations importantes dans les profils évolutifs des consommations de cocaïne existent en Europe. Les pays ayant la prévalence d'usage la plus élevée en 2012 sont l'Espagne et le Royaume-Uni [1].

En France, selon le Baromètre Santé 2010, depuis le début des années 1990, la cocaïne est très disponible. L'enquête retrouve qu'un million et demi de Français ont déjà expérimenté la cocaïne [3]. L'augmentation de la diffusion de la cocaïne est très nette entre 1992 et 2010, l'expérimentation a été multipliée par un facteur 3. Il s'agit de la traduction de la démocratisation d'une substance, autrefois restreinte à un certain milieu social (milieu aisé, mode, pub, cinéma, musique...), qui s'est répandue dans tous les milieux sociaux. Témoignant d'une

évolution intergénérationnelle, la tranche d'âge d'expérimentation la plus touchée est celle des 26–34 ans (8 % de l'ensemble de la population concernée avec 11 % d'hommes et 4 % de femmes). En 2010, toutes les tranches d'âge en dessous de l'âge de 50 ans comptent de nouveaux expérimentateurs [4]. L'usage au cours de l'année touche surtout les Français âgés entre 18 et 25 ans (2,5 % pour l'ensemble avec 3,7 % d'hommes et 1,3 % de femmes). Environ 400 000 personnes sont concernées [3]. Cette consommation régresse pour devenir quasiment absente après 55 ans [4]. L'usage de cocaïne, au cours de l'année écoulée, a également augmenté de façon importante car il est passé de 0,2 % en 2000 à 0,6 % en 2005 pour atteindre 0,9 % en 2010 chez les 18–64 ans. Enfin, entre 2003 et 2008, la prévalence de l'usage au cours de la dernière année, chez les 15–34 ans, a au moins doublé [4]. L'estimation de la prévalence de la consommation de cocaïne au cours du dernier mois en Europe représente environ un million de personnes (0,8 % de la population adulte) [1]. Enfin, la consommation de cette drogue psychostimulante est associée à certains milieux et à certains styles de vie (milieu festif, discothèques, rave ou *free parties*) [1].

Produits et modalités de consommation

Différentes formes de cocaïne

Chlorhydrate de cocaïne

Le chlorhydrate de cocaïne se présente sous forme de poudre blanche, inodore, de saveur amère [5]. Son procédé de fabrication comporte plusieurs étapes chimiques impliquant de la chaux, des solvants organiques, de l'acide sulfurique (permettant d'extraire les alcaloïdes les plus alcalins). Cette transformation conduit à la pasta (pâte de cocaïne de couleur brunâtre) [6]. Un traitement par permanganate de potassium conjointement à un raffinage par éther permet d'obtenir un produit plus pur, la cocaïne base ou le sulfate de cocaïne. Pour obtenir du chlorhydrate de cocaïne, il est nécessaire d'ajouter une étape de purification en utilisant de l'acétone et de l'acide chlorhydrique. La voie intranasale est la voie d'administration la plus utilisée par les consommateurs de chlorhydrate de cocaïne. Le choix de cette voie est lié, pour de nombreux usagers, à un sentiment de maîtrise de sa propre consommation par rapport aux autres voies d'administration et à un mode d'usage à moindre risque par rapport à l'injection intraveineuse [5]. La poudre est thermolabile et ne peut être fumée. Elle est hydrosoluble et peut être injectée [5]. La voie intraveineuse est principalement utilisée par les polyconsommateurs et touchait 13 % de l'ensemble des usagers rencontrés dans les structures de type CAARUD en 2004 [7].

Cocaïne base (crack, freebase)

Le crack et la freebase sont les deux formes de cocaïne qui peuvent être inhalées (termes synonymes ne différant que par leur modalité de préparation) [5]. L'obtention de la freebase

nécessite le mélange d'ammoniaque et de chlorhydrate de cocaïne avec de l'éther. Après cristallisation de l'alcaloïde, la cocaïne est alors libérée de son sel, d'où le terme « free base ». Le crack correspond au mélange de bicarbonate de sodium et de cocaïne. En chauffant les cristaux, de la vapeur de cocaïne est obtenue et un bruit de craquement caractéristique est présent [5,7].

La cocaïne base se fume selon des techniques particulières en France (doseur d'alcool utilisé dans les cafés, canettes transformées, filtres réalisés à partir de fils électriques). La fumée est aspirée par l'orifice du montage artisanal, papier percé d'aluminium au-dessus d'une petite bouteille en plastique vide. Des pratiques d'injection du résidu restant au fond des pipes ont été rapportées après acidification au citron à Paris [7]. La freebase serait, pour les usagers, beaucoup moins stigmatisante que le crack. La cocaïne basée par l'utilisateur lui-même apparaît comme une alternative à moindres risques pour sa propre santé et moins stigmatisante socialement. Les avantages de la forme inhalée rapportés par les consommateurs sont de ressentir les effets de la cocaïne de manière plus rapide et plus intense que la voie intranasale, une pratique à moindre risque en matière de contamination par le VIH et les hépatites, la croyance que baser la cocaïne permet de se débarrasser des produits adultérants [7].

Modalités de consommation

Les expérimentateurs de cocaïne sont nombreux en Europe. Les consommateurs plus réguliers de cocaïne, considérés comme des usagers à problèmes, peuvent se distinguer en plusieurs groupes comprenant les sujets socialement intégrés consommant en situation festive, avec ou sans antécédent d'addiction, les abuseurs, les dépendants à la cocaïne et abuseurs d'alcool ; les sujets exclusivement dépendants aux psychostimulants, les polyconsommateurs, les sujets dépendants au crack, usagers anciens ou actuels d'opiacés, socialement défavorisés, les sujets insérés socialement dépendants à la freebase [1].

Données cliniques

Phases cliniques de l'addiction à la cocaïne

Environ 5 % des consommateurs de cocaïne peuvent devenir dépendants au cours de la première année de consommation. Environ 20 % des consommateurs développeront une dépendance à long terme [8]. Cette pathologie multifactorielle aux manifestations variables devient progressivement sévère surtout chez les sujets les plus vulnérables à la dépendance [2]. Les différentes phases cliniques de l'addiction à la cocaïne s'inscrivent dans un cycle comprenant différentes étapes chez les sujets dépendants.

Intoxication aiguë

Le début des effets de la cocaïne dépend de la voie d'administration. Les effets ressentis dépendent des individus et de la dose administrée [2].

La cocaïne produit un bref *rush* de plaisir et une constellation d'effets stimulants ressemblant à un tableau clinique d'allure maniaque. Il s'agit de l'euphorie (principal effet recherché par la majorité des consommateurs de cocaïne), d'une sensation de bien-être, d'une augmentation de l'énergie, d'idées de grandeur, d'une tachypsychie, d'une désinhibition, d'une hypervigilance, d'une augmentation de la concentration, d'une anorexie, d'un éveil sensoriel, d'une augmentation de l'intérêt et de l'excitation sexuelle (pouvant conduire à des conduites sexuelles à risque) et de troubles du sommeil [2]. Sur le plan neurovégétatif, une tachycardie, une hypertension artérielle, une dilatation pupillaire, une pâleur cutanée sont retrouvées [9].

Syndrome de sevrage

Les manifestations cliniques du sevrage en cocaïne sont l'opposé de celles de l'intoxication à la cocaïne. Il s'agit d'un tableau clinique d'allure dépressive avec une méfiance pathologique, un vécu paranoïaque, une hyperphagie, une hypersomnie, une envie d'euphorie cocaïnique importante et une bradycardie [2]. Ces symptômes durent quelques jours. Plus ils sont sévères, plus le pronostic est défavorable. Les patients peuvent gérer ce syndrome de sevrage avec de l'alcool, du cannabis, des opiacés, ou des médicaments psychotropes (benzodiazépines, hypnotiques). D'autres syndromes de dépendance peuvent s'installer secondairement à plus long terme [10]. Une longue période de dysphorie avec démotivation et retour de l'appétence cocaïnique peut persister plusieurs semaines.

Craving

Le *craving* est le besoin ou le désir irrésistible ou irréprouvable de consommer une substance psychoactive. Il peut être ressenti par tout patient présentant une dépendance à une substance ou à un comportement [11]. L'analyse de la littérature met également en évidence la notion d'urgence, d'impériosité à consommer une drogue [11]. Bien qu'il soit considéré comme le substratum de l'addiction, sa nature a longtemps été débattue. Il peut être considéré comme la traduction comportementale du désir de consommer. Dans le DSM-V, il sera l'un des critères diagnostiques du trouble lié à l'usage de substances. Le *craving* est influencé par des stimuli environnementaux développés à partir des principes d'apprentissage opérant et conditionné. Le *craving* est en fait un concept multidimensionnel. Pour la cocaïne, il implique différentes composantes dans différents domaines : cognitifs (pensées intrusives, rêves de cocaïne), émotionnels (désir, anxiété), comportementaux (consommation rapide et/ou excessive de drogues, choisir la cocaïne au lieu de choisir d'autres récompenses) [11]. L'activation de certaines régions cérébrales spécifiques est constatée comme l'augmentation de la neurotransmission dopaminergique notamment au niveau du striatum dorsal (noyau caudé, putamen) et de l'amygdale basolatérale ou l'augmentation des réponses cérébrales électrophysiologiques induites par des

stimuli en lien avec la cocaïne (modification de la fréquence respiratoire, de la pression artérielle, salivation) [12].

Le *craving* est un élément clinique important dans les addictions et en particulier dans le cas de la cocaïne. Il est fortement lié aux chutes et aux rechutes addictives [11]. Le *craving* ne peut survenir théoriquement que chez un sujet ayant déjà consommé de la cocaïne. Une fois installé, son intensité constituerait un trait stable chez un même individu. Dans la plupart des études observationnelles ou évaluant des traitements pharmacologiques, l'intensité du *craving* à l'entrée est un facteur prédictif de l'échec ou de la rechute [13,14]. L'intensité du *craving* varie également significativement en fonction de la situation de soins, à savoir ambulatoire ou résidentielle [15].

Parallèlement, le *craving* est décrit comme étant pulsatile, très variable d'un instant à l'autre, en fonction des circonstances de l'instant. Il peut être déclenché spontanément ou en réponse à un stimulus évoquant la substance [11]. Différentes situations peuvent déclencher un *craving* : la consommation de cocaïne, des facteurs environnementaux (lieu, musique, numéro de téléphone...), la *cocaïne paraphernalia* (attirail lié à la drogue). Son évolution est alors une augmentation rapide vers un sommet où l'impériosité est à son apogée. Dès lors, deux évolutions sont possibles [11] : soit le sujet consomme et la tension diminue immédiatement, soit il ne consomme pas et la tension ne diminue que très lentement, en plusieurs heures. Si le fait de consommer à nouveau fait rapidement chuter le *craving*, ce n'est que de courte durée, puisque le *craving* augmente à nouveau peu après les dernières consommations, entraînant les patients dans des périodes de consommation compulsive pendant plusieurs jours. Le *craving* est particulièrement observable chez les patients dépendants dans les premières semaines d'abstinence ou après stimulation par des éléments qui rappellent le produit. Il peut rester élevé sur certaines périodes [2].

La baisse du *craving* état nécessite de longues périodes d'abstinence, jusqu'à disparaître complètement [10].

Les interventions thérapeutiques (traitements pharmacologiques, psychothérapies) pour l'addiction à la cocaïne ou à d'autres substances doivent cibler le *craving*, entre autres et de ce fait, des outils d'évaluation validés doivent être utilisés. Les échelles mesurant le *craving* concernent de nombreuses substances comme le cannabis, la nicotine, l'alcool, les benzodiazépines, l'héroïne, les opiacés et la cocaïne.

Les échelles visuelles analogiques de type Likert ou l'auto-cotation du *craving* par les sujets sur un score de 0 à 10 présentent l'avantage d'être simples, rapides à utiliser et d'avoir une bonne validité apparente. Elles sont souvent utilisées en pratique clinique mais insuffisantes pour mesurer précisément le *craving* des patients dépendants à la cocaïne.

Les échelles plus complexes à plusieurs items permettent de mesurer d'autres dimensions du *craving*, comme l'anticipation

d'effets positifs de l'utilisation de la substance, l'anticipation du soulagement d'une tension par le fait de consommer, le degré d'urgence [11].

Actuellement, il existe deux outils validés en langue française évaluant le *craving* en cocaïne : le cocaïne *craving* questionnaire version brève (CCQ-Brief) et l'*Obsessive Compulsive Cocaine Scale*. Nous présentons dans ce travail de synthèse la version en dix items du *Cocaine Craving Questionnaire* (CCQ-Brief). Elle dérive de la version à 45 items du CCQ *Now*, pouvant être facilement utilisé comme une mesure du *craving* actuel en cocaïne [16]. Il existe une version française de CCQ-Brief (*annexe 1*) [17].

Perte de contrôle

La perte de contrôle fait partie de la définition de l'addiction. Goodman, au début des années 1990, a défini l'addiction comme étant un processus complexe par lequel un comportement, pouvant à la fois produire du plaisir et soulager une tension interne, se caractérisait par l'échec répété dans le contrôle de ce comportement et la persistance de celui-ci en dépit de conséquences négatives significatives [18].

Cette perte de contrôle a comme traduction au niveau cérébral des anomalies au niveau préfrontal [12]. Les études d'imagerie cérébrale ont retrouvé une réduction de la densité de la matière grise, un hypométabolisme au niveau cingulaire antérieur et au niveau orbitofrontal, et des anomalies des fonctions neurocognitives comme la prise de décision ou l'inhibition de réponse [19].

Complications de l'addiction à la cocaïne

L'ensemble de ces complications figure dans les recommandations concernant la prise en charge des sujets dépendants à la cocaïne, publiées par la Haute Autorité de santé en mai 2010 [7].

Complications somatiques

Ces complications potentielles doivent conduire le praticien à prescrire des examens complémentaires [7]. Elles sont résumées dans l'*encadré 1*.

Tout accident cardiovasculaire (syndrome coronarien, trouble du rythme) chez un sujet de moins de 50 ans, sans antécédent, doit faire rechercher une consommation de cocaïne et être le point de départ d'une prise en charge addictologique adaptée. Il en est de même pour tout accident neurologique.

Le clinicien devra interroger le patient sur sa voie d'administration et sur l'existence potentielle d'un partage de matériel de consommation (pailles, pipes à crack, seringues). Un bilan infectieux à la recherche du VIH et des hépatites doit être systématique.

Tout usage chronique intranasal de cocaïne doit conduire l'utilisateur à un examen clinique ORL. Toute consommation inhalée de cocaïne doit être évaluée à l'aide d'une radiographie pulmonaire, voire un scanner thoracique.

ENCADRÉ 1

Complications somatiques de l'addiction à la cocaïne

Complications cardiovasculaires :

- syndrome coronarien aigu ;
- troubles du rythme cardiaque ;
- dissection aortique ;
- thromboses artérielles et veineuses.

Complications neurologiques :

- AVC ischémiques ou hémorragiques ;
- abaissement du seuil épiléptogène.

Complications infectieuses en lien avec des comportements à risque :

- virales (VIH, hépatites B et C) ;
- bactériennes (abcès locaux, endocardites, pneumopathies, septicémies) ;
- infections sexuellement transmissibles.

Complications respiratoires (lors de consommation de cocaïne base [crack]) :

- bronchospasme ;
- épanchements gazeux ;
- hémorragies ;
- crack-lung.

Complications ORL lors d'usage chronique par voie nasale :

- lésions de la cloison nasale ;
- infections nasosinusiennes liées aux lésions de la cloison nasale.

Complications dermatologiques :

- lésions pieds/mains chez des consommateurs de crack.

Complications gynécologiques et obstétricales :

- HTA ;
- cardiopathies ischémiques ;
- hémorragies ;
- hématome rétroplacentaire ;
- retard de croissance intra-utérin ;
- prématurité ;
- arythmie cardiaque chez le fœtus.

Complications psychiatriques

Les complications psychiatriques sont nombreuses. Elles sont résumées dans l'*encadré 2*. Les symptômes psychotiques induits sont fréquents après trois années d'usage de cocaïne. Il faut systématiquement rechercher des symptômes dépressifs ainsi qu'évaluer le risque suicidaire chez les patients dépendants à la cocaïne. La notion d'attaques de panique induites par la cocaïne ne doit pas faire évoquer à tort le diagnostic de trouble panique primaire.

Troubles cognitifs

La consommation aiguë de cocaïne peut améliorer artificiellement et ponctuellement les capacités cognitives, en particulier

ENCADRÉ 2

Complications psychiatriques de l'addiction à la cocaïne

Comportement compulsif de recherche de cocaïne [20] :

- survient surtout chez les sujets usagers de cocaïne base sous forme de crack ;
- souvent associé à la paranoïa induite par la cocaïne.

Trouble psychotique induit [20] :

- survient chez des sujets sains ;
- exacerbation des symptômes délirants et hallucinatoires chez la majorité des patients schizophrènes ;
- tableau psychotique aigu transitoire est le plus fréquemment retrouvé chez des patients dépendants à la cocaïne ;
- après trois années de consommation.

Attaques de panique induites [21] :

- augmentation des attaques de panique chez les usagers de cocaïne par voie intranasale ;
- juste après ou pendant la prise ;
- possible trouble panique.

Épisode dépressif majeur [22] :

- prévalence variant entre 25 et 61 % avec un taux plus élevé chez les patients en demande de soins ;
- liens entre sévérité de la dépression et quantité de cocaïne consommée ;
- liens entre sévérité du syndrome de sevrage et antécédents de dépression ;
- risque suicidaire.

Comportements suicidaires [23] :

- grand potentiel suicidogène devant l'alcool ;
- prévalence du suicide : 9,4–20 % ;
- prévalence des tentatives de suicide : 10–38 % ;
- association entre dépendance à la cocaïne, suicide et tentatives de suicide à toutes les étapes du cycle addictif.

les performances attentionnelles [24]. La cocaïne est cognitivotoxique. Les altérations cognitives les plus importantes sont celles qui touchent les capacités attentionnelles et ses composantes (attention soutenue, partagée et focale), fonctions nécessaires à la réalisation des tests explorant la mémoire, le langage et les fonctions exécutives. Les altérations de la mémoire visuelle et de travail, et des fonctions exécutives (prise de décision, inhibition de réponse) sont également touchées. Viennent ensuite la fluence verbale, les autres fonctions du langage et les fonctions perceptivosensorielles. Les performances motrices sont peu touchées [24]. L'utilisation des techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle a permis d'avancer dans la compréhension des mécanismes sous-tendant les

déficits neuropsychologiques dans l'addiction à la cocaïne [20,21].

Ces déficits neuropsychologiques sont-ils réversibles ? Il n'a pas été établi de durée d'abstinence après laquelle les troubles cognitifs sont considérés comme stables. Après avoir mis en évidence des altérations de la concentration, de l'abstraction, de la résolution de problèmes, la construction visuospatiale et de la mémoire, un phénomène de récupération cognitive minimale est constaté entre deux et trois semaines d'abstinence. Il a été montré que les atteintes de la mémoire procédurale régressaient après 45 jours d'abstinence. La mémoire visuelle restait cependant perturbée sans amélioration. L'importance de la récupération était corrélée à la longueur de l'abstinence [19]. À trois mois d'abstinence, d'autres auteurs ont constaté une amélioration de la mémoire verbale mais pas de l'abstraction et du langage [22]. Les performances neuropsychologiques globales (fonctions attentionnelles, mnésiques et des fonctions exécutives) peuvent s'améliorer après six mois d'abstinence [23]. Les sujets dépendants abstinents en cocaïne présentent des troubles cognitifs importants. Ils souffrent de troubles mnésiques, attentionnels et des fonctions exécutives. Ces troubles pourraient s'améliorer si l'abstinence est maintenue [25].

En pratique clinique, il est important d'évaluer sur le plan neuropsychologique les patients dépendants à la cocaïne car les troubles cognitifs ont un impact pronostique péjoratif en termes d'observance thérapeutique. S'ils sont présents et importants, il est nécessaire d'y remédier sur le plan cognitif.

Approche thérapeutique

La prise en charge des sujets dépendants à la cocaïne doit s'envisager en deux temps lors de la mise en place d'un programme thérapeutique structuré d'une durée totale de 12 mois. Différentes approches thérapeutiques sont proposées aux patients, combinant médicaments et approches psychothérapeutiques comportementales lors de la phase de sevrage thérapeutique et celle de la prévention de la rechute [26].

Approche pharmacologique

Il n'existe actuellement aucun traitement médicamenteux ayant une autorisation de mise sur le marché pour l'addiction à la cocaïne. De nombreux essais cliniques ont permis de faire émerger des pistes pharmacologiques au regard des avancées en neurobiologie et en imagerie cérébrale [26].

L'addiction à la cocaïne est sous-tendue par des désordres glutamatergiques [27], GABAergiques et dopaminergiques [28]. Les agents pharmacologiques prometteurs sont les agents glutamatergiques comme la N-acétylcystéine (utilisée pendant la phase de sevrage pendant trois semaines) ou le modafinil (prescription non autorisée en France en dehors de l'indication de la narcolepsie), les agents glutamatergiques/GABAergiques comme le topiramate (utilisé pendant la phase de prévention

TABLEAU I

Stratégies thérapeutiques en fonction de la situation clinique

Syndrome de sevrage	Prévention de rechute	Surdosage
N-acétyl cystéine 1200 mg/j (en 3 prises) pendant 21 jours Possible augmentation à 2400 mg/j voire 3600 mg/j Évaluer cliniquement la réduction des symptômes de sevrage et du <i>craving</i> Entretiens motivationnels	Topiramate 100 à 200 mg/j (à atteindre progressivement) Disulfirame 250 mg/j en cas de double dépendance alcool-cocaïne pendant 12 semaines Thérapie cognitive et comportementale	Aucun antidote spécifique Benzodiazépines de demi-vie longue sur une courte durée (moins de 2 semaines) et sous contrôle médical strict Antipsychotiques en seconde intention en cas de symptômes délirants ou hallucinatoires

de rechute) ou les agents dopaminergiques comme le disulfirame (utilisé pendant la phase de prévention de rechute) [29]. Le baclofène n'a pas montré d'efficacité dans la gestion du sevrage thérapeutique mais devrait être testé à des doses supérieures à 60 mg/j dans un but de prévention de la rechute [30].

D'autres agents pharmacologiques sont en cours d'évaluation. Selon la même approche que celle utilisée pour les opiacés ou le tabac, différents traitements comme le méthylphénidate LP (à utiliser chez des patients dépendants à la cocaïne et ayant des antécédents de trouble hyperactif avec déficit de l'attention) et la d-amphétamine ont été testés à visée substitutive. La varéclique a montré des résultats positifs intéressants qui se doivent d'être confirmés [31].

L'immunothérapie anticocaïne (vaccin curatif) est en cours d'étude avec des premiers résultats encourageants [29].

Aucun neuroleptique conventionnel (halopéridol), antipsychotique atypique (risperidone, olanzapine, aripiprazole) ou antidépresseur n'est indiqué dans le traitement de la dépendance à la cocaïne. Il en est de même pour les traitements de substitution aux opiacés (buprénorphine haut dosage, méthadone) [29].

Psychothérapies

Les psychothérapies sont un élément capital dans la prise en charge des sujets dépendants à la cocaïne. Elles s'intègrent dans le cadre d'une approche multimodale dans les centres spécialisés. Les principales approches psychothérapeutiques utilisées sont les entretiens motivationnels, la thérapie cognitive et comportementale, et les thérapies psychodynamiques comme souligné par la Haute Autorité de santé en 2010 [7].

Les entretiens motivationnels doivent être utilisés en début de prise en charge, pendant la phase de sevrage, avec un nombre limité de séances [32]. La thérapie cognitive et comportementale est plutôt utilisée dans la phase de la prévention de la rechute. Un guide pratique à visée des acteurs de santé dans la prise en charge de l'addiction à la cocaïne, issu des travaux de

Kathleen Carroll aux États-Unis sous l'égide du NIDA, a été récemment adapté en langue française [32].

Une prise en charge psychosociale (groupe d'entraide, support socio-éducatif, activités sportives...) doit également être envisagée en raison de son effet sur la réduction de la consommation et sur la rétention dans le programme.

Les principaux indicateurs cliniques du suivi des sujets dépendants sont le *craving*, les symptômes de sevrage, la consommation d'alcool et/ou de cocaïne dans les 30 derniers jours, l'objectif du patient en termes d'abstinence et le sentiment personnel d'efficacité [7].

Le *tableau I* résume différentes stratégies thérapeutiques en fonction de la situation clinique.

Conclusion

L'addiction à la cocaïne est une pathologie complexe. À la différence de la dépendance à l'alcool, au tabac ou aux opiacés, elle présente une clinique particulière et l'hétérogénéité des consommateurs problématiques est bien plus marquée.

L'évaluation et la prise en charge d'un sujet dépendant à la cocaïne doivent prendre en compte le patient dans sa globalité. Les complications somatiques, psychiatriques, sociales doivent être recherchées de manière systématique comme l'a souligné le groupe d'experts de la Haute Autorité de santé en mai 2010. L'approche thérapeutique doit se baser sur une approche *evidence-based medicine* en combinant approche médicamenteuse et psychothérapeutique.

Il faut traiter les patients en deux temps à savoir initier l'abstinence d'une part puis prévenir la rechute d'autre part. Cette dernière étape est la plus complexe et doit être intégrée dans un programme de soins très structuré.

Déclaration d'intérêts : Laurent Karila a reçu des honoraires des laboratoires BMS, Euthérapie, Astra Zeneca, Lundbeck, Gilead, Sanofi Aventis, DA Pharma, Bouchara-Recordati.

Rim Zarndini, Aymeric Petit, Geneviève Lafaye et William Lowenstein déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article. Michel Reynaud a reçu des honoraires des laboratoires Merck/Serono, Reckitt Bentscker, Lundbeck, DA Pharma.

Annexe 1. Version française du CCQ-Brief [17]

Indiquez si vous êtes d'accord ou non avec chacune des propositions suivantes en plaçant une croix (X) sur chaque ligne entre « pas du tout d'accord et entièrement d'accord ». Plus vous mettrez votre croix près d'une des deux réponses, plus votre accord ou désaccord sera important. Merci de répondre à chaque item. Nous nous intéressons à ce que vous ressentez ou pensez en ce moment au fur et à mesure que vous remplissez ce questionnaire.

1. J'ai tellement envie de cocaïne que je peux presque en sentir le goût
Pas du tout d'accord ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : Entièrement d'accord
2. J'ai une forte envie de cocaïne
Pas du tout d'accord ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : Entièrement d'accord
3. Je vais prendre de la cocaïne dès que je peux
Pas du tout d'accord ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : Entièrement d'accord
4. Je pense que, maintenant, je pourrais résister à prendre de la « coke »
Pas du tout d'accord ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : Entièrement d'accord
5. J'ai une envie irrésistible de « coke » tout de suite
Pas du tout d'accord ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : Entièrement d'accord
6. La seule chose que je veux prendre maintenant, c'est de la cocaïne
Pas du tout d'accord ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : Entièrement d'accord
7. Je n'ai aucun désir de consommer de la cocaïne tout de suite
Pas du tout d'accord ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : Entièrement d'accord
8. Tout serait parfait si je consommais de la cocaïne maintenant
Pas du tout d'accord ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : Entièrement d'accord
9. Je consommerai de la cocaïne dès que j'en aurai l'occasion
Pas du tout d'accord ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : Entièrement d'accord
10. Rien ne serait mieux que de prendre de la « coke » tout de suite
Pas du tout d'accord ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : ____ : Entièrement d'accord

Cotation de l'échelle Cocaïne Craving Questionnaire

8 items positifs : (1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10)

Pas du tout d'accord 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 : entièrement d'accord

2 items négatifs : (4, 7)

Pas du tout d'accord 7 : 6 : 5 : 4 : 3 : 2 : 1 : entièrement d'accord

Le score total de craving est obtenu en additionnant l'ensemble de ces items.

Références

- [1] EMCDDA. European Monitoring Center for Drugs and Drug Abuse: Annual report 2011: The state of the drug problem in Europe. Last access December 19th, 2012 on www.emcdda.europa.eu. 2012.
- [2] Karila L, Petit A, Lowenstein W, Reynaud M. Diagnosis and consequences of cocaine addiction. *Curr Med Chem* 2012;19:5612-8.
- [3] Beck F, Legleye S, Spilka S. Cannabis, cocaïne, ecstasy : entre expérimentation et usage régulier. In: Beck F, Gautier A, Guilbert P, editors. Baromètre santé 2005. St-Denis: INPES éd.; 2007. p. 168-221.
- [4] INPES. Baromètre santé 2010 : enquête de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. 2011.
- [5] Carrera MR, Meijler MM, Janda KD. Cocaine pharmacology and current pharmacotherapies for its abuse. *Bioorg Med Chem* 2004;12(19):5019-30.
- [6] Gossop M, Butron M, Molla M. High dose cocaine use in Bolivia and Peru. *Bull Narc* 1994;46(2):25-33.
- [7] HAS. Recommandations de bonnes pratiques : consommation de cocaïne : stratégies de prise en charge du consommateur. 2010.
- [8] Wagner FA, Anthony JC. From first drug use to drug dependence; developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol. *Neuropsychopharmacology* 2002;26(4):479-88.
- [9] Chychula NM, Okore C. The cocaine epidemic: a comprehensive review of use, abuse and dependence. *Nurse Pract* 1990;15(7):31-9.
- [10] Dackis CA, O'Brien CP. Cocaine dependence: a disease of the brain's reward centers. *J Subst Abuse Treat* 2001;21(3):111-7.
- [11] Rosenberg H. Clinical and laboratory assessment of the subjective experience of drug craving. *Clin Psychol Rev* 2009;29(6):519-34.
- [12] Lambert G, Karila L, Lowenstein W. Neuroimagerie et cocaïne : une cartographie de la dépendance ? *Presse Med* 2008;37(4 Pt 2):679-88.
- [13] Heinz AJ, Epstein DH, Schroeder JR, Singleton EG, Heishman SJ, Preston KL. Heroin and

- cocaine craving and use during treatment: measurement validation and potential relationships. *J Subst Abuse Treat* 2006;31(4):355-64.
- [14] Da Silva DX, Doering-Silveira E, Niel M, Jorge MR. Predicting craving among cocaine users. *Addict Behav* 2006;31(12):2292-7.
- [15] Bordnick PS, Schmitz JM. Cocaine craving: an evaluation across treatment phases. *J Subst Abuse* 1998;10(1):9-17.
- [16] Sussner BD, Smelson DA, Rodrigues S, Kline A, Losonczy M, Ziedonis D. The validity and reliability of a brief measure of cocaine craving. *Drug Alcohol Depend* 2006;83(3):233-7.
- [17] Karila L, Seringe E, Benyamina A, Reynaud M. The reliability and validity of the French version of the Cocaine Craving Questionnaire-Brief. *Curr Pharm Des* 2011;17(14):1369-75.
- [18] Goodman A. Addiction: definition and implications. *Br J Addict* 1990;85(11):1403-8.
- [19] Karila L, Reynaud M. *Addiction à la cocaïne*. Médecine-Sciences F, editor. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2009.
- [20] Goldstein RZ, Tomasi D, Alia-Klein N, Zhang L, Telang F, Volkow ND. The effect of practice on a sustained attention task in cocaine abusers. *Neuroimage* 2007;35(1):194-206.
- [21] Goldstein RZ, Tomasi D, Rajaram S, Cottone LA, Zhang L, Maloney T *et al*. Role of the anterior cingulate and medial orbitofrontal cortex in processing drug cues in cocaine addiction. *Neuroscience* 2007;144(4):1153-9.
- [22] Block RI, Erwin WJ, Ghoneim MM. Chronic drug use and cognitive impairments. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;73(3):491-504.
- [23] Selby M, Azrin R. Neuropsychological functioning in drug abusers. *Drug Alcohol Depend* 1998;50(1):39-45.
- [24] Jovanovski D, Erb S, Zakzanis KK. Neurocognitive deficits in cocaine users: a quantitative review of the evidence. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005;27(2):189-204.
- [25] De Oliveira LG, Barroso LP, Silveira CM, Sanchez ZV, De Carvalho Ponce J, Vaz LJ *et al*. Neuropsychological assessment of current and past crack cocaine users. *Subst Use Misuse* 2009;44(13):1941-57.
- [26] Karila L, Reynaud M. [Therapeutic approaches to cocaine addiction]. *Rev Prat* 2009;59(6):830-4.
- [27] Kalivas PW, Volkow N. New medications for drug addiction hiding in glutamatergic neuroplasticity. *Mol Psychiatry* 2011;16:974-86.
- [28] Somaini L, Donnini C, Raggi MA, Amore M, Ciccocioppo R, Saracino MA *et al*. Promising medications for cocaine dependence treatment. *Recent Patents CNS Drug Discov* 2011;6(2):146-60.
- [29] Karila L, Reynaud M, Aubin HJ, Rolland B, Guardia D, Cottencin O *et al*. Pharmacological treatments for cocaine dependence: is there something new? *Curr Pharm Des* 2011;17(14):1359-68.
- [30] Kahn R, Biswas K, Childress AR, Shoptaw S, Fudala PJ, Gorgon L *et al*. Multi-center trial of baclofen for abstinence initiation in severe cocaine-dependent individuals. *Drug Alcohol Depend* 2009;103(1-2):59-64.
- [31] Plebani JG, Lynch KG, Yu Q, Pettinati HM, O'Brien CP, Kampman KM. Results of an initial clinical trial of varenicline for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2011;121:163-6.
- [32] Karila L, Reynaud M. Guide pratique de thérapie cognitive et comportementale. In: Lavoisier E, editor. *Troubles liés à l'usage de cocaïne ou de drogues stimulantes*. Paris: Eds Lavoisier; 2012.