

## ACTUALITES CLINIQUES

### NOUVELLES PISTES POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA COCAINE

Dr Dan VELEA, Psychiatre  
75 rue de Rennes  
75006 Paris  
[danvelea@ymail.com](mailto:danvelea@ymail.com)

#### 1. PROFIL DES PATIENTS

La consommation de cocaïne est en nette augmentation dans tous les pays européens. Cette augmentation, au-delà d'un *phénomène de mode* passager, s'inscrit de manière durable dans une *évolution culturelle des comportements de consommation* des substances psychoactives. Cette évolution est marquée par le développement de la consommation des psychostimulants, en particulier la cocaïne et le crack, mais aussi les drogues de synthèse empathogènes comme le MDMA, MDA, MBDB (Velea & Hautefeuille, 2002, 2006)<sup>1,2</sup>.

L'usage des psychostimulants devient ainsi une manière d'adaptation aux réalités économiques, sociales, sociétales et culturelles (Szekely, 1994 ; Velea, 2003)<sup>3,4</sup>. La recherche de sensations fortes, dans une véritable forme d'addiction aux comportements à risque, se complète d'une dimension de « culte de la performance » (Ehrenberg)<sup>5</sup>. Le dopage, phénomène très répandu dans le monde sportif, est étendu ainsi au domaine du travail et aussi de la performance individuelle (intellectuelle, physique ou sexuelle).

La cocaïne est à l'heure actuelle le psychostimulant de référence pour une catégorie d'usagers très large, qui s'étend de l'étudiant en période d'examen, au cadre très stressé, à l'employé de bureau et des personnes sans emploi. Les dénominateurs communs sont la recherche de sensations (Zuckerman, 1979)<sup>6</sup>, la désinhibition, la lutte contre l'ennui. Le dépassement de soi, l'accroissement de la confiance et de l'estime de soi vient compléter ce profil d'usage.

On assiste ainsi au développement de différents comportements d'usage. En premier lieu, celui récréatif, convivial, à forte acceptation individuelle et sociale, du fait du faible risque d'addiction et des conséquences socio-professionnelles et personnelles minimales. L'usage abusif, par périodes longues et/ou à fortes doses est très répandu. On estime qu'en Europe environ 9 millions de personnes, soit 3% de la population ont essayé la cocaïne, le nombre d'usagers actuels avoisinant les 1,5 millions de personnes. Les dernières statistiques de l'Observatoire Européens des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) signale ainsi la forte augmentation de cet usage parmi les jeunes.

Les personnes dépendantes à la cocaïne, remplissant les critères du DSM-IV, se retrouvent dans toutes les catégories sociales et dans toutes les classes d'âge. Une évolution importante concerne l'augmentation de la consommation sur un mode addictif de cocaïne chez des anciens héroïnomanes, du fait d'une dégradation de la qualité des opiacés (mauvais produits de coupe, poussières fréquentes, difficultés d'approvisionnement).

On constate aussi l'existence d'une *polytoxicomanie* importante, avec des consommations associées de psychotropes licites et illicites (alcool, tabac, opiacés, cannabis, amphétamines, ecstasy, benzodiazépines). Cette polytoxicomanie représente un obstacle supplémentaire du fait d'une désocialisation accrue, des complications psychopathologiques plus fréquentes, des difficultés à respecter les contraintes du cadre de soin et du risque de rechute important.

Dans le cas d'une polytoxicomanie cocaïne – opiacés, il est nécessaire d'augmenter le dosage efficace des opiacés (jusqu'à 20% dans le cas de la méthadone), du fait d'un effet d'accroissement, par la cocaïne, du nombre de récepteurs opiacés dans le cerveau.

La consommation alcool et cocaïne s'accompagne de l'apparition d'un métabolite actif, le cocaéthylène, fortement addictif et dont la demi-vie est plus longue que celle de la cocaïne.

Un autre aspect remarquable est l'existence de différentes typologies de consommateurs de cocaïne (Ball *et al*, 1995)<sup>7</sup>. Selon cette étude, une première catégorie d'usagers présente des facteurs de risque et vulnérabilité plus élevés (histoire familiale, troubles du comportement dans l'enfance, personnalité antisociale, comorbidités psychiatriques) que les usagers de la seconde catégorie, qui ont plutôt un usage convivial, une recherche de stimulations ludiques, récréatives, voir un objectif d'aide et de soutien de la performance (intellectuelle, physique, sexuelle) individuelle. C'est parmi les usagers de la seconde catégorie que nous retrouvons le taux le plus élevé de mésusage et addiction, ainsi que les différentes comorbidités psychiatriques.

## **2. COMORBIDITES PSYCHIATRIQUES**

Les pathologies psychiatriques résultantes et/ou associées à l'usage de cocaïne (dual diagnosis) sont de plus en plus fréquentes. L'apparition des complications psychiatriques de l'axe I est dépendante de la durée (à court ou à long terme) du comportement d'usage (festif/occasionnel, abusif ou addictif) et des doses. Un autre facteur important est l'existence des troubles de personnalité de l'axe II (personnalité antisociale, trouble de la personnalité limite), qui représentent un facteur prédictif non-négligeable pour l'apparition des troubles mentaux de l'axe I.

### **2.1. Effets de l'usage à court terme**

L'usage occasionnel de petites doses de cocaïne (jusqu'à 20 mg) produit divers effets comportementaux : sensation d'euphorie, forte excitation psychomotrice, sentiment d'anxiété ou de panique, une impression d'hypervigilance, une grande volubilité et une désinhibition relationnelle, une réduction des besoins alimentaires (risque d'usage comme coupe faim) et de sommeil (souvent utilisé comme soutien des performances intellectuelles ou sportives). La phase d'excitation psychique s'accompagne de troubles de l'humeur, d'une sensation subjective d'amélioration des performances, diminution de la sensation de fatigue, sudation et douleurs musculaires. Cette phase aiguë est dite de *rush* ; si plusieurs administrations se succèdent sur une période brève, leur arrêt se traduira par une anxiété, voire une dépression, inclinant le sujet à reprendre du produit. Cette phase est dite de *crash* (Richard & Senon, 1996)<sup>8</sup>.

L'usage, même occasionnel, de doses plus importantes (plusieurs centaines de milligrammes), ou de doses moindres chez des personnes vulnérables (troubles de la personnalité ou antécédents psychiatriques), peut déclencher un trouble psychotique bref (bouffée délirante aiguë) avec des idées délirantes bizarres, à thématiques et mécanismes polymorphes – interprétation, intuition, sentiment de persécution, hallucinations audio-visuelles, forte composante thymique) ; l'agitation devient paroxystique, avec parfois des comportements violents auto- ou hétéro-agressifs.

Dans le contexte de consommation de substances psychoactives ce tableau clinique correspond à une *pharmacopsychose* (Velea, 2005)<sup>9</sup>. Ce terme est défini par :

- une décompensation psychotique déclenchée uniquement, chez un patient sans antécédents psychiatriques, par la prise de toxiques et qui disparaît complètement sous traitement adapté,
- une décompensation psychotique déclenchée par la prise de toxiques chez les psychotiques chroniques stabilisés,
- la décompensation d'une psychose préexistante à l'occasion de la prise de toxiques (L.S.D., cocaïne, cannabis).

## 2.2. Effets de l'usage à long terme

La consommation chronique de cocaïne se traduit par des *troubles de l'humeur* allant des états d'agitation et d'excitation psychomotrice à la dépression profonde, aux attaques de panique, aux comportements violents avec des crises clastiques (qui trouvent une explication partielle dans une stimulation importante des circuits du système de récompense dopaminergique, la forte concentration de dopamine pouvant générer ces comportements violents, agressifs), une altération des capacités cognitives (attention, vigilance, mémorisation) et une exacerbation psychosensorielle. Ces phases alternent avec des phases de dépression majeure, un fort ralentissement psychomoteur, une anhédonie et des idées suicidaires.

La consommation chronique de cocaïne peut présenter un tableau de *psychose chronique* qui s'installe progressivement, imprégné par un syndrome de dépersonnalisation (trouble de la conscience de soi), de déréalisation (perte de la notion de réalité), sentiment subjectif d'étrangeté que le sujet ressent de manière angoissante, tableau souvent marqué par un vécu délirant interprétatif ou imaginaire.

Certains usagers chroniques de cocaïne peuvent présenter un tableau de *trouble bipolaire* de type I (épisodes dépressifs majeurs et phases maniaques) ou de type II (épisodes dépressifs majeurs et phases hypomaniaques). Ces deux types de trouble bipolaire sont souvent préexistants à l'usage chronique de cocaïne ou d'autres substances psychostimulantes. Chez d'autres patients on constate un trouble bipolaire de type III (épisode dépressif majeur et phase maniaque ou hypomaniaque dont l'apparition est imputable au contexte de consommation de cocaïne ou aux antécédents familiaux).

## 2.3. Complications psychiatriques liées au sevrage de cocaïne

L'usage régulier de cocaïne génère un état de dépendance, d'abord comportemental, aux effets euphorisants et stimulants de la cocaïne, mais aussi neurobiologique, par une sur stimulation des circuits dopaminergiques (Volkov *et al.*, 1997)<sup>10</sup>. Chez certains usagers chroniques, la stimulation de ces circuits se traduit assez souvent par un véritable syndrome de déficience de la récompense, qui peut expliquer, au moins partiellement, la recherche immédiate et répétitive d'autres prises de cocaïne. Chez d'autres usagers il apparaît une sensibilisation accrue aux effets défavorables de la cocaïne (Brands *et al.*, 1998)<sup>11</sup>.

Du fait de nombreux dérèglements neurobiologiques causés par l'usage chronique de cocaïne, le syndrome de sevrage entraîne de l'anxiété, une dysphorie, une fatigue et un état d'épuisement prononcé, une perte des centres d'intérêts avec anhédonie et troubles du sommeil. Dans certains cas, on observe un syndrome dépressif réactionnel, récupérable en quelques jours dans la plupart des cas. Parfois le tableau dépressif présente des signes de gravité (risque suicidaire) nécessitant une hospitalisation dans un milieu protégé et un traitement antidépresseur (souvent par IRS – inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) pendant plusieurs mois. Une importance accrue doit être accordée à la présence des signes de craving,

symptôme qui se trouve souvent à l'origine des rechutes rapides. Des études récentes soulignent le rôle important des comportements impulsifs chez des patients usagers chronique de psychostimulants. Cette impulsivité apparaît dans un contexte de déplétion sérotoninergique, probablement par destruction massive des récepteurs de la sérotonine (Wilson & Molliver, 1994 ; Jacobs & Fornal, 1995)<sup>12,13</sup>.

### **3. EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE, NOUVELLES PERSPECTIVES**

La prise en charge des patients usagers chroniques de cocaïne doit répondre à une multitude des facteurs qui sous-tendent cet usage et trouver des solutions adaptées aux problèmes médicaux, biologiques, psychologiques et sociaux. Une situation particulière est celle de l'overdose à la cocaïne, dont le traitement repose sur des mesures de réanimation cardio-vasculaires générales (un exemple de réanimation « brutale » reste l'injection intracardiaque d'adrénaline aujourd'hui abandonnée, comme dans le film *Pulp Fiction*) ; il n'existe pas d'antidote spécifique pour le moment, des études en cours démontrent pourtant un intérêt potentiel du Vaccin anti-cocaïne (cf. infra).

La demande immédiate des patients concerne le sevrage, avec une possibilité de prise en charge ambulatoire ou en intra-hospitalier. Cette prise en charge est de médicamenteuse et psychothérapeutiques.

Du point de vue pharmacologique, on distinguera les *traitements de sevrage* des *traitements d'entretien et de maintien*.

## **PHARMACOTHERAPIE**

### **3.1. Traitement de sevrage**

Il n'existe pas de traitement spécifique pour le sevrage cocaïnique. On traite les manifestations cliniques du sevrage avec des médicaments adaptés aux tableaux cliniques (voir ci-dessus).

#### *3.1.1. Anxiolytiques*

Les *benzodiazépines* restent les médicaments de référence pour la prise en charge des crises de l'anxiété du sevrage. La prescription de cette classe de médicaments présente un intérêt supplémentaire dans le cas d'une polytoxicomanie. En cas d'association cocaïne et benzodiazépines, pour assurer la prévention d'un sevrage brutal aux benzodiazépines ; en cas d'association cocaïne et alcool pour la prévention des épisodes de sevrage alcoolique aiguë avec crise de delirium tremens. Parmi les benzodiazépines les plus employées on peut citer le Valium® 10 mg x 4 cp/j, Lysanxia® 40 mg x 3 cp/j, Xanax® 0,5 mg à raison de 3 cp/j chez des patients présentant des attaques paniques.

Les neuroleptiques sédatifs de type Tercian® (cyamémazine) sont de plus en plus employés dans une visée anxiolytique. Les doses moyennes sont autour de 50 à 75 mg/j.

#### *3.1.2. Antidépresseurs*

L'utilisation des antidépresseurs est justifiée par leur action sur les neurotransmetteurs (sérotonine et noradrénaline), qui leurs confèrent des effets utiles pour le traitement des états dépressifs qui accompagnent le sevrage à la cocaïne et pour le traitement de la déplétion en sérotonine, source d'impulsions incontrôlables, qui résultent d'un usage prolongé de la cocaïne.

La prescription des *antidépresseurs tricycliques* a été quasiment remplacée par la prescription des antidépresseurs de type IRS. Pourtant, plusieurs études internationales (Galloway, 1994 ; Nunes, 1995 ; Olivetto, 1995)<sup>14,15,16</sup> ont examiné l'efficacité des tricycliques, soulignant l'efficacité de l'imipramine et de la désipramine dans le maintien du sevrage et la réduction du craving, surtout chez les patients qui utilisent la voie nasale.

Les *inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine* (IRS) jouent un rôle majeur dans la régulation sérotoninergique. Différentes études constatent que l'usage des IRS permet de diminuer les effets de la cocaïne, renforce le maintien dans le sevrage, diminue le craving et augmente la durée de l'abstinence. Ces molécules présentent aussi, aux doses thérapeutiques des propriétés anxiolytiques.

### **3.1.3. Antipsychotiques**

Compte tenu des risques de décompensation psychotiques ou d'autres complications psychiatriques importantes, l'emploi des antipsychotiques atypiques (Zyprexa<sup>®</sup>, Risperdal<sup>®</sup>, Solian<sup>®</sup>, Abilify<sup>®</sup>), est de plus en plus répandu, les doses et les durées de prescription variant en fonction du type de trouble.

### **3.1.4. Thymorégulateurs**

L'apparition des troubles de l'humeur accompagne parfois le sevrage de cocaïne. Les molécules employées sont de type Dépamide<sup>®</sup>, Dépakote<sup>®</sup>. Les sels de lithium sont actifs chez les cocaïnomanes qui présentent des troubles thymiques.

## **3.2. Traitements d'entretien et de maintien**

La prescription des traitements médicamenteux employés lors du sevrage peut devenir, à des doses moindres et en fonction des effets résiduels, une prescription de moyenne ou longue durée. Nous devons toutefois préciser qu'actuellement, il n'existe pas une pharmacothérapie efficace (en comparaison avec les traitements de substitution des opiacés) pour la cocaïno-dépendance, mais les taux de réussite des thérapeutiques à venir ouvre des perspectives encourageantes.

## **3.3. Autres molécules**

Il existe d'autres types de molécules qui sont employées pour consolider le sevrage et augmenter les taux de rétention.

Plusieurs molécules (pas encore existante en France) apparaissent dans la littérature internationale (Gorelick *et al.*, 2004 ; Herman *et al.*, 2005 ; Dackis, 2005)<sup>17,18,19</sup> comme des possibles candidats dans le traitement de la dépendance cocaïnique (Atomoxetine, Aripiprazole, Baclofen, Disulfiram, Modafinil, Ondansetron, Quetiapine, Sertraline, Topiramate, Vigabatrin, Amantadine, Bromocriptine, Buprenorphine, Bupropion, Desipramine, Fluoxetine, Gabapentin, GBR 12909, L-DOPA, Methylphenidate, Naltrexone, Olanzapine, Oxazepam, Progesterone, Propanolol, Triazolam, Venlafaxine, Q10/L-carnitine, Donepezil, Hydergine, Lamotrigine, Paroxetine, Pentoxifiline, Pramipexole, Riluzole, Reserpine, Selegiline, Valproate).

Une des études les plus récente ayant comme objectif l'évaluation de différentes molécules utilisées chez les personnes dépendantes de la cocaïne est le CREST (Clinical Rapid Efficacy Screening Trials), étude conçue et réalisée par le NIDA (National Institut on Drugs Abuse) dont les résultats ont été publiés en 2005 dans un numéro spécial de la revue *Addiction*<sup>20</sup>. L'efficacité de 19 médicaments a été évaluée contre placebo, sur un total de 398 sujets dans 4 villes différentes. Le CREST a

retenu la Cabergoline, la Réserpine et la Tiagabine comme les médicaments qui présentent les meilleurs espoirs cliniques.

Nous proposons un bref passage en revue d'autres pistes thérapeutiques envisagées dans le traitement de la cocaïno-dépendance.

- *Régulateurs de dopamine* : ils agissent par un mécanisme identique à celui de la cocaïne - une inhibition de la recapture de la dopamine au niveau des synapses. Ces molécules (Apomorphine, Amantadine, Bromocriptine, Bupropion - Buspar<sup>®</sup>), diminuent ainsi le craving et permettent un maintien plus long du sevrage.
- Les *agonistes opiacés complets* (méthadone) augmentent d'environ 20% l'usage de cocaïne chez les polytoxicomanes. Chez les cocaïnomanes exclusifs on constate une réduction significative du craving et du taux de rétention, résultats superposables avec ceux des *agonistes opiacés partiels* (buprénorphine) ; la plupart des études insistent sur la nécessité d'une évaluation profonde de ces prescriptions, les deux molécules possédant un potentiel addictif propre.
- La prescription de *disulfiram* (une molécule donnant un effet antabuse) donne des résultats intéressants chez les sujets polytoxicomanes, en permettant de réduire significativement la consommation de l'alcool et de cocaïne.
- Le *méthylphenidate*, bloque la recapture de la sérotonine et augmente sa concentration dans l'espace synaptique. Cette molécule, dont l'indication est le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), peut, au contraire de l'effet escompté, entraîner une hyperactivité et une augmentation de la consommation de cocaïne.
- Le *BP 897*, est une molécule qui se fixe sur récepteur D3 de la dopamine, diminuant la recherche de la cocaïne chez l'animal de laboratoire. Cette molécule n'entraîne pas de dépendance.
- Le *GBR 12909* (vanorexine) réduit, chez l'animal, l'auto-administration de cocaïne. Cette molécule agit, comme la cocaïne, en inhibant la protéine transporteur de dopamine, bloquant ainsi la recapture de celle-ci. L'affinité pour les transporteurs est 500 fois plus grande que pour la cocaïne et le blocage des transporteurs est plus durable, phénomène qui entraîne une diminution des effets euphorisants de la cocaïne.
- La protéine delta Fos B, est une molécule synthétisée au niveau du noyau accumbens (un des trois constituants principaux du système de récompense dopaminergique à côté de l'aire tegmentale ventrale et du cortex préfrontal) suite à l'administration chronique de cocaïne chez le rat. Une des pistes thérapeutique serait une molécule capable de bloquer cette protéine qui accroît la sensibilité neuronale à la cocaïne, favorisant ainsi la dépendance cocaïnique.

### **3.4. Immunothérapie**

Depuis les années 80, les scientifiques avancent dans la conceptualisation des drogues comme des toxines. L'immunothérapie, dont l'usage repose sur la création des anticorps spécifiques dirigés vers un corps étranger, apparaît ainsi comme une piste pharmacothérapeutique d'avenir (Kosten & Owens, 2005 ; Bridget *et al.*, 2005)<sup>21,22</sup>. Les premiers essais concernant l'immunisation comme traitement d'une pharmacodépendance démarrent en 1974 (Bonese *et al.*)<sup>23</sup>, chez des addicts à l'héroïne, mais les résultats furent peu prometteurs. Dans les années 80-90, plusieurs scientifiques (Owens & Mayersohn, 1986 ; Hardin *et al.*, 1998)<sup>24,25</sup> commencent à tester les haptènes dont le rôle est de stimuler des anticorps capables de reconnaître des drogues psychostimulants de type PCP-like. Mais la véritable

percée vient de la découverte du rôle des anticorps monoclonaux dans le traitement de la dépendance (McClurkan *et al.*, 1993)<sup>26</sup>.

Il existe deux types d'immunothérapie, active (administration répétée des vaccins combinés drogue–protéine, afin de stimuler la synthèse des anticorps antidrogue) et passive (administration par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire des anticorps produits par des animaux de laboratoires qui ont été immunisés par un vaccin combiné drogue-protéine). Un autre aspect important est l'usage actuel des immunothérapies dans un objectif majoritairement thérapeutique, curatif (pour des personnes qui consomment des substances psychoactives et qui manifestent des signes d'intoxication aiguë et/ou chronique); l'usage dans un contexte prophylactique (prévention des signes caractéristique d'intoxication) reste une piste de travail prometteuse mais qui pose des problèmes éthiques.

Dans le cas particulier de la cocaïne, les premiers essais (Fox *et al.*, 1997 ; Carrera *et al.*, 2000)<sup>27,28</sup> mettent en évidence la production des anticorps spécifiques anti-cocaïne après administration de cocaïne chez les animaux de laboratoire. Ces études ont conduit à la fabrication d'un vaccin. Les anticorps ne traversent pas la barrière hémato-méningée, diminuent la quantité de cocaïne qui passe dans le cerveau. Ce vaccin est dénué des effets euphoriques, qui ont un rôle addictif important du fait du mécanisme de renforcement positif (Volkow *et al.*, 2000)<sup>29</sup>. La réduction du passage de la cocaïne dans le cerveau s'accompagne elle aussi d'une absence de renforcement positif. Ainsi, le vaccin joue un rôle dans la diminution du craving, mais aussi un rôle dans les overdoses cocaïniques.

#### *Immunisation active.*

Chez les rats, les anticorps anti-cocaïne diminuent la distribution neuronale de cocaïne d'environ 25 à 80%, réduisent les effets stimulantes et les effets de renforcement comportemental. Le vaccin Xenova (TA-CD), utilisé dans des essais de phase II (Kosten *et al.*, 2002)<sup>30</sup> augmente la quantité des anticorps anti-cocaïne.

#### *Immunisation passive.*

Chez les rats, l'immunisation par anticorps monoclonaux réduit le craving, les effets de renforcement comportemental pour la cocaïne (Carrera *et al.*, 2001)<sup>31</sup>.

Certains auteurs envisage l'usage combiné de l'immunisation active (vaccinations répétées) et passive (anticorps monoclonaux administrés à une dose de charge).

La piste des traitements préventifs envisage l'usage de ces nouvelles pistes de l'immunothérapie dans des situations qui restent à définir, aussi bien du point de vue clinique, thérapeutique que déontologique. Ainsi, seraient vaccinés préventivement des adolescents qui présentent des facteurs de risques individuels importants, mais aussi des enfants dont les parents sont eux-mêmes dépendants des psychostimulants (question à l'étude dans les pays anglo-saxons – Kosten & Owens, 2005). Les critiques qu'on peut émettre face à ces nouvelles « perspectives » concernent son approche exclusivement neuro-biochimique ou neuro-anatomique des problématiques addictives, sans tenir compte des aspects de vulnérabilités individuelles, des facteurs de renforcement comportementaux, du contexte socio-environnemental. On comprend donc que la piste de l'immunothérapie de la cocaïno-dépendance nécessitera un véritable consensus clinique et scientifique avant de pouvoir être mise en œuvre.

## **PSYCHOTHERAPIE**

Les approches psychothérapeutiques de la dépendance cocaïnique s'inscrivent comme une condition sine qua non pour la réussite du sevrage et surtout du maintien de l'abstinence. Il s'agit de psychothérapies de soutien, de psychothérapies d'inspiration analytique et des psychothérapies cognitivo-comportementalistes (TCC). Un rôle très important est celui des thérapies familiales, le soutien familial étant un facteur primordial dans la reconstruction de la personne, le maintien d'une rétention et d'une abstinence à long terme.

Nous insisterons sur les TCC, thérapies majoritairement citées dans la littérature nord-américaine, dont les auteurs établissent l'efficacité et des taux de réussite très importants.

Une des premières méthodes est l'*organisation des contingences* (Higgins, 1996)<sup>32</sup>. Cette méthode consiste à associer une thérapie de renforcement communautaire (pour améliorer les relations familiales, les activités socio-professionnelles) et une organisation des contingences (bons d'échanges, consistant à acquérir des bons marchands pendant les périodes de sobriété – vérifiée par des analyses urinaires). Cette technique, fait depuis 1998 l'objet d'un consensus publié sous forme de manuel par le National Institute on Drug Abuse – NIDA, *A Community Reinforcement Plus Vouchers Approach : Treating Cocaine Addiction*.

Les *techniques cognitivo-comportementalistes* (TCC) sont des thérapie de durée brève (12 à 16 sessions échelonnées sur une durée de 12 semaines) qui s'effectuent avec un support d'analyse fonctionnelle des antécédents et des conséquences qui tend à mettre en évidence les croyances et les pensées automatiques du sujet face à la drogue ; cette analyse permet d'établir des stratégies pour faire face (*coping*), pour éviter et gérer les situations à risque. Plusieurs études des années 90 (Marlatt & Gordon, 1995 ; Carroll *et al.*, 1994, 2004) démontrent l'efficacité de ces thérapies à court et long terme<sup>33,34,35</sup>.

Une autre technique (Azrin *et al.*, 1994)<sup>36</sup>, propose un entraînement au contrôle du stimulus/réponse antagonique, le contrôle du craving et le contrat social/et du contrat.

Citons également les *entretiens motivationnels*, qui permettent d'aborder le développement des motivations personnelles en renforçant les contradictions entre le comportement et les aspirations du sujet son image de soi<sup>37</sup>.

Velea, D., Hautefeuille, M. (2006). Empathogenic agents: Their use, abuse, mechanism of action and addiction potential. *Empathy and Mental Illness*. Cambridge University Press.

Hautefeuille, M., Velea, D. (2002). *Les drogues de synthèse*. Paris : PUF, Que sais-je ?

Velea, D. (2003). Stress et addiction : usage des psychostimulants et des drogues dans les situations de stress. *Thurin, JM, Baumann N, Stress, pathologie et immunité*. 211-223. Paris : Flammarion, Médecine-science.

Szekely, J.I. (1994). The role of stress in addiction. *Opioid Peptides in Substances Abuse*. 177-194. Boca Raton : CRC Press.

Ehrenberg, A. (1991). *Le culte de la performance*. Paris : Calman-Levy.

Zuckerman, M. (1979). *Sensation seeking : beyond the optimal level of arousal*. New York : Erlbaum Hillsdale.

Ball, S.A. (1995) Subtypes of Cocaine Abusers : Support for a Type A – Type B Distinction. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*. 63, 115-124.

Richard, D., Senon, J.L. (1996). Aspects pharmacologiques et cliniques. *La Cocaïne. Toxibase*, 2.

Velea, D. (2005). *Toxicomanies et conduites addictives*. Paris : Ed Heures de France.

Volkov, N. et al. (1997). Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature*, 386, 827-830.

Brands, B., Sproule, B., Marshman, J. (1998). *Drugs & drugs abuse. A reference text*. 3rd edition, Toronto : Fondation de recherche sur la toxicomanie.

Wilson, M.A., Molliver, M.E. (1994). Microglial response to degeneration of serotonergic axon terminals. *Glia*, 11, 18-34.



Jacobs, B.L., Fornal, C.A. (1995) Serotonin and behaviour : a general hypothesis. *Psychopharmacology : The fourth generation of progress*. 461-469. Bloom, F.E., Kupper, D.J. (Ed.). New York : Raven Press.

Galloway, F.H., Newmeyer, J., Knapp, T., Stalcup, S.A., Smith, D. (1994). Imipramine for the Treatment of Cocaine Addiction & Methamphetamine Dependence. *Journal of Addictive Disease*, 13, 4, 117-121.

Nunes, E.V., McGrath, P.J., Quitkin, F.M., Ocepek-Welikson, K., Stewart, J.W., Keonig, T., Wager, S., Klein, D.F. (1995). Imipramine Treatment of Cocaine Abuse: Possible Boundaries of Efficacy. *Drug & Alcohol Dependence*, 39, 185-195.

Oliveto, A., Kosten, T.R., Schottenfeld, R., Falcioni, J., Ziedonis, D. (1995) Desipramine, Amantadine or Fluoxetine in Buprenorphine-maintained Cocaine Users. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 12, 423-428.

Herman, B.H., Elkashef, A., Vocci F. (2005). Medications for the treatment of Cocaine addiction : Emerging candidates. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 2, 1, Spring, 87-92.

Dackis, C.D. (2005). New treatments for cocaine abuse. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 2, 1, Spring, 79-86.

Gorelick, D.A., Gardner, E.L., Xi, Z.X. (2004). Agents in development for the management of cocaine abuse. *Drugs*. 64, 14 : 1547-1573.

Clinical Rapid Efficacy Screening Trial (CREST). (2005). *Addiction*. 100. Mar. Suppl 1.

Kosten, T., Owens, M. (2005). Immunotherapy for the treatment of drug abuse. *Pharmacology & Therapeutics*, 108, 76 – 85.

Bridget, A., Martell, A.B., Mitchell, E., Poling, J., Gonsai, K., Kosten, T. (2005). Vaccine Pharmacotherapy for the Treatment of Cocaine Dependence. *Biological Psychiatry*, 58, 2, 158-164.

Bonese, K.F., Wainer, B.H., Fitch, F.W., Rothberg, R.M., Schuster, C.R. (1974). Changes in heroin self-administration by a rhesus monkey after morphine immunization. *Nature* 252, 708– 710.

Owens, S.M., Mayersohn, M. (1986). Phencyclidine-specific Fab fragments alter phencyclidine disposition in dogs. *Drug Metab Dispos*, 14, 52– 58.

Hardin, J.S., Wessinger, W.D., Proksch, J.W., Owens, S.M. (1998). Pharmacodynamics of a monoclonal antiphencyclidine Fab with broad selectivity for phencyclidine-like drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 285, 1113–1122.

McClurkan, M.B., Valentine, J.L., Arnold, L., Owens, S.M. (1998). Disposition of a monoclonal anti-phencyclidine Fab fragment in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 266, 1439– 1445.

Fox, B.S., Kantak, K.M., Edwards, M.A., Black, K.M., Bollinger, B.K., Botka, A.J. (1996). Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. *Nat Med*, 2, 1129–1132.

Carrera, M.R., Ashley, J.A., Zhou, B., Wirsching, P., Koob, G.F., Janda, K.D. (2000). Cocaine vaccines: antibody protection against relapse in a rat model. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 6202– 6206.

Volkow, N.D., Wang, G.J., Fischman, M.W., Foltin, R., Fowler, J.S., Franceschi, D. (2000). Effects of route of administration on cocaine induced dopamine transporter blockade in the human brain. *Life Sci* 67, 1507– 1515.

Kosten, T.R., Rosen, M., Bond, J., Settles, M., Roberts, J.S., Shields, J. (2000). Human therapeutic cocaine vaccine: safety and immunogenicity. *Vaccine*, 20, 1196– 1204

Carrera, M.R., Ashley, J.A., Wirsching, P., Koob, G.F., Janda, K.D. (2001). A second-generation vaccine protects against the psychoactive effects of cocaine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 1988– 1992.

Higgins, S.T. (1996). Some Potential Contributions of Reinforcement & Consumer-demand Theory to Reducing Cocaine use. *Addictive Behaviors*, 21, 803-816.

Marlatt, G.A., Gordon, J.R. (1995). *Relapse Prevention : Maintenance Strategies in the Treatment of Addictive Behaviors*. New York : Guilford Press.

Carroll, K.M., Rounsaville, B.J., Nich, C., Gordon, L.T., Wirtz, P.W., Gawin, F. (1994). One year Follow-up of Psychotherapy & Pharmacotherapy for Cocaine Dependence, *Arch Gen Psy*, 51, 989-997.

Carroll, K.M., Kosten, T., Rounsaville, B.J. (2004). Choosing a behavioral therapy platform for pharmacotherapy of substance users. *Drug and Alcohol Dependence*, 75, 123–134.

Azrin, N.H., McMahon, P.T., Donohue, V.A., Besalel, K.J., Lapinski, E.S., Kogan, R.E., Acieron R.E., Galloway, E. (1994). Behaviour Therapy for Drug Abuse : A Controlled Treatment Outcome Study. *Behavioral Research & Therapy*, 32, 8, 857-866.

Cocaine Use – Recommendation in Treatment and Rehabilitation, 2001, Toronto, Canada

<http://www.cds-sca.com>

- 
- <sup>1</sup> Velea, D., Hautefeuille, M. (2006). Empathogenic agents: Their use, abuse, mechanism of action and addiction potential. *Empathy and Mental Illness*. Cambridge University Press.
- <sup>2</sup> Hautefeuille, M., Velea, D. (2002). *Les drogues de synthèse*. Paris : PUF, Que sais-je ?
- <sup>3</sup> Velea, D. (2003). Stress et addiction : usage des psychostimulants et des drogues dans les situations de stress. *Thurin, JM, Baumann N, Stress, pathologie et immunité*. 211-223. Paris : Flammarion, Médecine-science.
- <sup>4</sup> Szekely, J.I. (1994). The role of stress in addiction. *Opioid Peptides in Substances Abuse*. 177-194. Boca Raton : CRC Press.
- <sup>5</sup> Ehrenberg, A. (1991). *Le culte de la performance*. Paris : Calman-Levy.
- <sup>6</sup> Zuckerman, M. (1979). *Sensation seeking : beyond the optimal level of arousal*. New York : Erlbaum Hillsdale.
- <sup>7</sup> Ball, S.A. (1995) Subtypes of Cocaine Abusers : Support for a Type A – Type B Distinction. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*. 63, 115-124.
- <sup>8</sup> Richard, D., Senon, J.L. (1996). Aspects pharmacologiques et cliniques. *La Cocaine. Toxibase*, 2.
- <sup>9</sup> Velea, D. (2005). *Toxicomanies et conduites addictives*. Paris : Ed Heures de France.
- <sup>10</sup> Volkov, N. et al. (1997). Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature*, 386, 827-830.
- <sup>11</sup> Brands, B., Sproule, B., Marshman, J. (1998). *Drugs & drugs abuse. A reference text*. 3rd edition, Toronto : Fondation de recherche sur la toxicomanie.
- <sup>12</sup> Wilson, M.A., Molliver, M.E. (1994). Microglial response to degeneration of serotonergic axon terminals. *Glia*, 11, 18-34.
- <sup>13</sup> Jacobs, B.L., Fornal, C.A. (1995) Serotonin and behaviour : a general hypothesis. *Psychopharmacology : The fourth generation of progress*. 461-469. Bloom, F.E., Kupper, D.J. (Ed.). New York : Raven Press.
- <sup>14</sup> Galloway, F.H., Newmeyer, J., Knapp, T., Stalcup, S.A., Smith, D. (1994). Imipramine for the Treatment of Cocaine Addiction & Methamphetamine Dependence. *Journal of Addictive Disease*, 13, 4, 117-121.
- <sup>15</sup> Nunes, E.V., McGrath, P.J., Quitkin, F.M., Ocepek-Welikson, K., Stewart, J.W., Keonig, T., Wager, S., Klein, D.F. (1995). Imipramine Treatment of Cocaine Abuse: Possible Boundaries of Efficacy. *Drug & Alcohol Dependence*, 39, 185-195.
- <sup>16</sup> Oliveto, A., Kosten, T.R., Schottenfeld, R., Falcioni, J., Ziedonis, D. (1995) Desipramine, Amantadine or Fluoxetine in Buprenorphine-maintained Cocaine Users. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 12, 423-428.
- <sup>17</sup> Herman, B.H., Elkashef, A., Vocci F. (2005). Medications for the treatment of Cocaine addiction : Emerging candidates. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 2, 1, Spring, 87-92.
- <sup>18</sup> Dackis, C.D. (2005). New treatments for cocaine abuse. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 2, 1, Spring, 79-86.
- <sup>19</sup> Gorelick, D.A., Gardner, E.L., Xi, Z.X. (2004). Agents in development for the management of cocaine abuse. *Drugs*. 64, 14 : 1547-1573.
- <sup>20</sup> Clinical Rapid Efficacy Screening Trial (CREST). (2005). *Addiction*. 100. Mar. Suppl 1.
- <sup>21</sup> Kosten, T., Owens, M. (2005). Immunotherapy for the treatment of drug abuse. *Pharmacology & Therapeutics*, 108, 76 – 85.
- <sup>22</sup> Bridget, A., Martell, A.B., Mitchell, E., Poling, J., Gonsai, K., Kosten, T. (2005). Vaccine Pharmacotherapy for the Treatment of Cocaine Dependence. *Biological Psychiatry*, 58, 2, 158-164.
- <sup>23</sup> Bonese, K.F., Wainer, B.H., Fitch, F.W., Rothberg, R.M., Schuster, C.R. (1974). Changes in heroin self-administration by a rhesus monkey after morphine immunization. *Nature* 252, 708– 710.
- <sup>24</sup> Owens, S.M., Mayersohn, M. (1986). Phencyclidine-specific Fab fragments alter phencyclidine disposition in dogs. *Drug Metab Dispos*, 14, 52– 58.
- <sup>25</sup> Hardin, J.S., Wessinger, W.D., Proksch, J.W., Owens, S.M. (1998). Pharmacodynamics of a monoclonal antiphencyclidine Fab with broad selectivity for phencyclidine-like drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 285, 1113–1122.
- <sup>26</sup> McClurkan, M.B., Valentine, J.L., Arnold, L., Owens, S.M. (1998). Disposition of a monoclonal anti-phencyclidine Fab fragment in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 266, 1439– 1445.
- <sup>27</sup> Fox, B.S., Kantak, K.M., Edwards, M.A., Black, K.M., Bollinger, B.K., Botka, A.J. (1996). Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. *Nat Med*, 2, 1129–1132.
- <sup>28</sup> Carrera, M.R., Ashley, J.A., Zhou, B., Wirsching, P., Koob, G.F., Janda, K.D. (2000). Cocaine vaccines: antibody protection against relapse in a rat model. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 6202–6206.

- 
- <sup>29</sup> Volkow, N.D., Wang, G.J., Fischman, M.W., Foltin, R., Fowler, J.S., Franceschi, D. (2000). Effects of route of administration on cocaine induced dopamine transporter blockade in the human brain. *Life Sci* 67, 1507– 1515.
- <sup>30</sup> Kosten, T.R., Rosen, M., Bond, J., Settles, M., Roberts, J.S., Shields, J. (2000). Human therapeutic cocaine vaccine: safety and immunogenicity. *Vaccine*, 20, 1196– 1204
- <sup>31</sup> Carrera, M.R., Ashley, J.A., Wirsching, P., Koob, G.F., Janda, K.D. (2001). A second-generation vaccine protects against the psychoactive effects of cocaine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 1988– 1992.
- <sup>32</sup> Higgins, S.T. (1996). Some Potential Contributions of Reinforcement & Consumer-demand Theory to Reducin Cocaine use. *Addictive Behaviors*, 21, 803-816.
- <sup>33</sup> Marlatt, G.A., Gordon, J.R. (1995). *Relapse Prevention : Maintenance Strategies in the Treatment of Addictive Behaviors*. New York : Guilford Press.
- <sup>34</sup> Carroll, K.M., Rounsaville, B.J., Nich, C., Gordon, L.T., Wirtz, P.W., Gawin, F. (1994). One year Follow-up of Psychotherapy & Pharmacotherapy for Cocaine Dependence, *Arch Gen Psy*, 51, 989-997.
- <sup>35</sup> Carroll, K.M., Kosten, T., Rounsaville, B.J. (2004). Choosing a behavioral therapy platform for pharmacotherapy of substance users. *Drug and Alcohol Dependence*, 75, 123–134.
- <sup>36</sup> Azrin, N.H., McMahon, P.T., Donohue, V.A., Besalel, K.J., Lapinski, E.S., Kogan, R.E., Acieron R.E., Galloway, E. (1994). Behaviour Therapy for Drug Abuse : A Controlled Treatment Outcome Study. *Behavioral Reserach & Therapy*, 32, 8, 857-866.
- <sup>37</sup> Cocaine Use – Recommendation in Treatment and Rehabilitation, 2001, Toronto, Canada  
<http://www.cds-sca.com>