

# ADDICTION À LA COCAÏNE

W. PITCHOT (1), G. SCANTAMBURLO (2), E. PINTO (3), L. KARILA (4)

**RÉSUMÉ :** La cocaïne est aujourd'hui la seconde drogue illicite la plus consommée au monde après le cannabis. La cocaïne est un puissant stimulant du système nerveux central et sa consommation est très addictogène. Les conséquences d'une prise occasionnelle ou régulière de cocaïne sont considérables tant sur le plan somatique que psychiatrique. L'augmentation de la consommation de cocaïne et l'importance des conséquences justifient une actualisation des connaissances sur cette problématique assez mal connue.

**MOTS-CLÉS :** *Cocaïne - Dépendance - Complications psychiatriques - Complications somatiques - Traitements*

La cocaïne est aujourd'hui la seconde drogue illicite la plus consommée au monde après le cannabis (1, 2). En Europe, environ 3,6 % des adultes ont déjà pris de la cocaïne. Aux Etats-Unis, près de 36 millions d'américains ont consommé de la cocaïne au cours de leur vie. En Belgique, une étude menée en 2000 au sein d'un échantillon de 1.013 personnes âgées de 18 à 65 ans, représentatifs de la population, a permis d'estimer à 8,2% la proportion des individus ayant consommé au moins une fois cette substance au cours de leur vie. Il était démontré que 2,7% des sujets avaient pris de la cocaïne dans les 12 mois précédant l'enquête. Une étude récente a montré que la consommation annuelle belge totale a été évaluée à plus de 1,75 tonnes. Depuis quelques années, elle n'est plus réservée au milieu du show-business ou aux personnes disposant de moyens financiers importants. Son prix s'est démocratisé (entre 40 et 60 € le gramme) et sa disponibilité, notamment en Europe, est devenue plus importante. L'homme âgé entre 15 et 34 ans, vivant en zone urbaine, est le profil type du consommateur de cocaïne. La consommation a souvent lieu dans les milieux festifs («rave parties», boîtes de nuit) où l'on retrouve une prévalence d'expérimentation de plus de 60%. Cependant, dans le milieu de la nuit, cette consommation reste souvent expérimentale ou occasionnelle. L'usage quotidien se limiterait à moins de 3%

## COCAINE ADDICTION

**SUMMARY :** Cocaine is the second most commonly used illicit drug after cannabis in the general population. Cocaine is a powerful stimulating agent of the central nervous system and a highly addictogenic drug. Somatic and psychiatric consequences of cocaine addiction are major and clinically relevant. The increasing consumption of cocaine and the importance of its consequences justify an update of our knowledge about cocaine addiction.

**KEYWORDS :** *Cocaine - Dependence - Psychiatric complications - Physical complications - Treatments*

des personnes avouant avoir déjà consommé de la cocaïne.

La cocaïne est un puissant stimulant du système nerveux central et sa consommation est très addictogène (3). Les conséquences d'une prise occasionnelle ou régulière de cocaïne sont extrêmement importantes. La cocaïne peut être à l'origine de complications psychiatriques sévères comme un état délirant aigu ou la dépression majeure avec risque de passage à l'acte suicidaire. Elle peut également favoriser l'apparition de problèmes somatiques potentiellement graves comme un syndrome coronarien aigu, une hypertension artérielle, des troubles du rythme cardiaque, une crise d'épilepsie, un accident vasculaire cérébral, ou des risques d'infection (3). Enfin, la prise de cocaïne est susceptible d'induire des comportements à risque pouvant entraîner des problèmes médico-légaux ou des conséquences sur le plan social.

L'augmentation de la consommation de cocaïne et l'importance des conséquences, tant sur le plan psychiatrique que somatique, justifient une actualisation des connaissances sur cette problématique assez mal connue.

## CLINIQUE DE LA COCAÏNE

La cocaïne existe principalement sous 2 formes : le chlorhydrate de cocaïne consommé par voie intranasale ou intraveineuse et la cocaïne base obtenue en mélangeant le chlorhydrate de cocaïne avec de l'ammoniaque ou du bicarbonate de soude et destinée à une consommation par inhalation.

La voie intranasale est la voie de consommation la plus fréquente, particulièrement dans les milieux festifs (3, 4). La cocaïne peut aussi être inhalée sous une forme basée. Connue

(1) Chef de Service Associé, (2) Chef de Clinique, Service de Psychologie Médicale et de Psychiatrie, CHU de Liège.

(3) Psychiatre, Chef de Service, ISoSL

(4) Centre d'Enseignement, de Recherche et de Traitement des Addictions, Hôpital Universitaire Paul Brousse - AP-HP.

sous le nom de crack, cette cocaïne basée est consommée principalement par des populations assez précaires, même si la *freebase* a tendance à se démocratiser dans les différentes couches de la société. Les effets cliniques apparaissent plus rapidement que par voie intranasale. La voie intraveineuse est aussi parfois choisie par des individus socialement désinsérés et utilisant déjà cette voie intraveineuse pour d'autres substances.

La rapidité d'apparition ainsi que la nature des manifestations cliniques de la cocaïne dépendent de l'individu, de la voie d'administration et de la dose (5). La prise de cocaïne induit une intense sensation de plaisir, de l'euphorie, un sentiment de bien-être, une diminution de la sensation de fatigue, une désinhibition, des idées de grandeur, une augmentation de l'estime de soi, de la tachypsychie, une diminution de la sensation de faim, une plus grande tolérance à la douleur, un éveil sensoriel, une augmentation du désir sexuel, un sentiment d'augmentation des capacités intellectuelles et physiques. On observe d'autres symptômes plus désagréables comme de la tachycardie, une élévation de la pression artérielle, une dilatation des pupilles, de l'insomnie, et de l'agressivité. Cette phase d'euphorie et d'excitation est habituellement suivie d'une phase de «descente» caractérisée par des symptômes dépressifs comme une humeur dysphorique, la tristesse ou la fatigue, et/ou des manifestations anxieuses. Le consommateur de cocaïne gère généralement la descente avec d'autres psychotropes comme des benzodiazépines hypnotiques ou anxiolytiques. Dans certains cas, les symptômes anxio-dépressifs seront atténués par la prise d'héroïne.

Les effets aigus de la cocaïne sont suivis d'une phase de sevrage au cours de laquelle on retrouve de la dysphorie, de l'irritabilité, un ralentissement psychomoteur, de la fatigue, une baisse d'estime de soi, de l'hyperphagie, de l'hypersomnie et des perturbations cognitives comme des pertes de mémoire et des troubles de l'attention. On observe également des symptômes somatiques comme de la transpiration, des douleurs généralisées, de la bradycardie, une pâleur ou des tremblements.

Cette période de sevrage est suivie d'un «*craving*» correspondant à un besoin irrésistible de consommer de la cocaïne. Cette étape est essentielle dans le processus de développement d'une dépendance à la cocaïne. La sensation ressentie par le consommateur est très désagréable, mais elle disparaît rapidement après la prise du produit. Le *craving* peut être décrit

comme des pensées obsédantes portant sur la substance. Le *craving* représente un facteur de risque de récurrence particulièrement important.

Dans le processus d'addiction, on retrouve aussi une altération de la prise de décision, une perte de contrôle et des comportements de recherche de la substance et de prise de risque.

## CONSÉQUENCES DE L'ADDICTION À LA COCAÏNE

La cocaïne peut être à l'origine de troubles sur le plan cardio-vasculaire (3). D'ailleurs, devant un tableau d'accident cardiaque chez un patient de moins de 50 ans, le clinicien doit penser à la cocaïne. Sur le plan cardio-vasculaire, on retrouve l'angine de poitrine, le syndrome coronarien aigu, les troubles du rythme, la cardiomyopathie, la myocardite, l'hypertension artérielle, la rupture de l'aorte et l'endocardite. La cocaïne peut aussi être à l'origine de complications respiratoires comme l'œdème pulmonaire, l'hypertension pulmonaire, l'hémorragie alvéolaire, la fibrose ou l'exacerbation d'un asthme pré-existant. L'hémoptysie survient chez 6 à 26 % des utilisateurs de cocaïne. La consommation de cocaïne peut également entraîner de l'épistaxis, une lésion ulcéreuse de la cloison nasale, une fistule oronasale, une nécrose ou une ostéomyélite des sinus maxillaires, ethmoïdes et sphénoïdes. Les complications neurologiques sont fréquentes. La complication neurologique la plus répandue est, sans doute, la migraine vasculaire. La cocaïne peut aussi favoriser l'apparition de crises d'épilepsie. L'accident vasculaire cérébral est parfois une complication de l'abus de cocaïne. Des problèmes de dystonie, d'akathisie ou de dyskinésie tardive ont également été décrits. Le risque de contracter une hépatite C, une hépatite B ou le virus du SIDA est plus élevé chez les cocaïnomanes.

Les complications psychiatriques sont fréquentes (3, 6, 7). L'utilisation chronique peut amener le développement d'une psychose paranoïde. Les symptômes psychotiques augmentent en fonction de la sévérité de la dépendance. L'installation d'un trouble psychotique chronique a été décrite. La consommation de cocaïne est aussi associée à un risque élevé de passage à l'acte suicidaire. Celui-ci est vraisemblablement en relation avec la prévalence élevée de dépression majeure chez les grands consommateurs de cocaïne.

## NEUROBIOLOGIE DE L'ADDICTION À LA COCAÏNE

La cocaïne augmente les concentrations synaptiques de sérotonine et noradrénaline, mais, surtout, elle potentialise la transmission dopaminergique au niveau du système méso-cortico-limbique en bloquant la recapture de la dopamine (8). Ce phénomène joue un rôle essentiel dans le potentiel renforçateur de l'usage répété de cocaïne (9, 10). Le taux d'occupation du transporteur de la dopamine est d'ailleurs corrélé aux effets euphorisants. A long terme, on observe une diminution de la libération de dopamine associée à une réduction des récepteurs dopaminergiques D2. Cependant, d'autres systèmes de neurotransmission, comme les systèmes glutamatergiques et GABAergiques, interviennent aussi dans le processus d'addiction.

L'effet direct sur le système de récompense, combiné à la rapidité de survenue du pic plasmatique, explique le pouvoir hautement addictif de la cocaïne. Absorbé par voie intranasale, la cocaïne induit une anesthésie par blocage des canaux sodiques et une vasoconstriction par libération de noradrénaline. Seule, une faible partie de la cocaïne consommée par voie intranasale atteindra le cerveau, mais le rush sera d'autant plus brutal que le produit est injecté. La demi-vie plasmatique de la cocaïne est de 45 à 90 minutes et ses métabolites sont détectables dans le sang et les urines pendant 24 à 36 heures. Avec le crack, les concentrations plasmatiques peuvent être très élevées et l'impact sur le cerveau intervient dans les 6 à 8 secondes lorsque le produit est fumé. Sa demi-vie est très courte et ses effets durent moins de 10 minutes, alors que ceux de la cocaïne sniffée peuvent persister jusqu'à 60 minutes.

## TRAITEMENT

Un des premiers types d'intervention dans la prise en charge des usagers de drogues est, sans doute, la prévention primo-secondaire à destination des nouveaux consommateurs et des usagers potentiels (4). L'objectif est notamment de les responsabiliser et les informer, mais aussi de les accompagner lors de la survenue de complications aiguës.

En ce qui concerne le sevrage, une simple période de repos s'avère souvent suffisante lorsque la symptomatologie est modérée. Cependant, les manifestations plus sévères (dépression majeure, idées suicidaires) peuvent nécessiter une hospitalisation et un traitement symptomatique.

La prise en charge au long cours d'un usager de cocaïne dépend de plusieurs facteurs comme le contexte de consommation, l'association à d'autres produits psychoactifs ou l'existence d'une comorbidité psychiatrique. Actuellement, aucun traitement pharmacologique n'est enregistré dans le maintien de l'abstinence. En outre, contrairement à la dépendance à l'héroïne, il n'existe pas de traitement de substitution. L'approche thérapeutique la plus adaptée est d'associer une psychothérapie à une médication susceptible de réduire le craving. Parallèlement, le traitement d'une comorbidité psychiatrique pourra influencer favorablement le cours d'une dépendance à la cocaïne (11).

Les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes pathophysiologiques favorisant l'installation d'une dépendance à la cocaïne ont permis de dégager des pistes de traitements pharmacologiques susceptibles de jouer un rôle dans la prise en charge (12). Parmi ces options, on retrouve des produits agissant sur le système GABAergique, des médicaments dopaminergiques, des agents glutamatergiques, voire l'immunothérapie (vaccin anti-cocaïne).

La plupart des neuroleptiques de première génération (halopéridol) et les antipsychotiques atypiques (rispéridone, olanzapine) n'ont pas démontré une efficacité dans la dépendance à la cocaïne. L'aripiprazole, un agoniste partiel dopaminergique, pourrait, par contre, être une piste intéressante (13). Des études ouvertes ont montré une diminution de la consommation de cocaïne et du craving chez des schizophrènes, mais aussi chez des patients dépendants à la cocaïne sans comorbidité psychotique.

D'autres médicaments agissant sur le système dopaminergique pourraient également jouer un rôle dans la toxicomanie à la cocaïne. Le disulfiram, qui augmente les concentrations de dopamine au niveau cérébral en inhibant la dopamine  $\beta$ -hydroxylase, pourrait être utile chez les patients cocaïnomanes, particulièrement en cas de comorbidité avec une dépendance à l'alcool. Un effet bénéfique a été évoqué pour le bupropion, un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline, mais uniquement chez les patients souffrant aussi de dépression majeure.

Les agents glutamatergiques sont une autre piste particulièrement intéressante. La N-acétyl-cystéine, un agent mucolytique bien connu, peut diminuer les comportements de recherche de cocaïne quand elle est prescrite à des doses comprises entre 1.200 mg et 3.600 mg/j. En fait, en fournissant une source extracellulaire

de cystéine convertie en cystine, la N-acétylcystéine peut échanger la cystine extracellulaire pour le glutamate intracellulaire. Un autre agent glutamatergique intéressant est le modafinil. Ce stimulant non amphétaminique est approuvé dans le traitement de la narcolepsie. Son mécanisme d'action est complexe : il semble lié à une augmentation de l'activité glutamatergique et à une diminution des taux de GABA. Le modafinil bloque également le transporteur de la dopamine et augmente les taux de dopamine dans le cerveau. Dans ce contexte, le modafinil peut réduire le syndrome de sevrage et diminuer le craving. Une étude récente a inclus 210 patients dépendants à la cocaïne recevant soit du modafinil (200 ou 400 mg par jour), soit un placebo. Le modafinil était efficace en termes de jours passés sans consommer de la cocaïne tout en diminuant le craving. Le topiramate est une autre option intéressante. Initialement commercialisé comme anti-épileptique, le topiramate est aussi indiqué dans le traitement de la migraine. Par son action sur les systèmes glutamatergiques et GABAergiques, le topiramate est un agent prometteur dans la prise en charge de la dépendance à la cocaïne. La première étude randomisée, réalisée en double-aveugle, a été menée chez 40 patients dépendants à la cocaïne recevant soit du topiramate (plus de 200 mg/j), soit un placebo sur une période de 13 semaines. Dans cette étude, on observait une diminution significative de la consommation de cocaïne par comparaison avec le groupe placebo.

Une alternative particulièrement intéressante est l'immunothérapie. Un vaccin pourrait être efficace en bloquant les effets de la drogue tout en ayant l'avantage de ne pas exercer d'effet psychoactif. Les études sont en cours, mais apparaissent déjà prometteuses.

L'approche psychothérapeutique est indispensable dans la prise en charge de l'addiction à la cocaïne (14, 15). Les thérapies les mieux validées sont la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), le management des contingences (MC), l'approche renforcement communautaire, et le modèle Matrix. Ces différentes thérapies ont fait la preuve de leur efficacité, notamment en association avec des traitements médicamenteux. Les approches comportementales contribuent à améliorer l'observance thérapeutique, favorisent l'abstinence et renforcent l'action des médicaments.

## CONCLUSION

La dépendance à la cocaïne est un problème croissant en Europe. Cette drogue psychostimulante peut être à l'origine de complications graves tant sur le plan somatique que psychiatrique. Pourtant, malgré les progrès récents dans la compréhension des mécanismes pathophysiologiques expliquant le phénomène de dépendance, aucune thérapeutique n'est aujourd'hui officiellement enregistrée dans le traitement de la dépendance à la cocaïne. Plusieurs médications apparaissent prometteuses. Cependant, la prise en charge la plus optimale comprendra toujours une approche mixte pharmacologique et psychothérapeutique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Haute Autorité de Santé. Recommandations de bonnes pratiques : prise en charge des consommateurs de cocaïne, 2010.
2. EMCDDA.— European monitoring Center for drugs and Drug Abuse : annual report 2009 : The state of the drug problem in Europe, 2010.
3. Karila L, Petit A, Lowenstein W, et al.— Diagnosis and consequences of cocaine addiction. *Curr Med Chem*, 2012, **19**, 33,5612-5618.
4. Pinto E, Pitchot W, Ansseau M.— Les psychostimulants. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 411-416.
5. Karila L, Beck F, Legleye S, et al.— Cocaine : from recreational use to dependence. *Rev Prat*, 2009, **59**, 821-825.
6. Pitchot W, Scantamburlo G, Ansseau M.— Complications psychiatriques et addictions. *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 218-220.
7. Karila L, Petit A, Fatseas M.— Les troubles psychotiques induits par la cocaïne : une revue synthétique. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 623-627.
8. Panikkar GP.— Cocaïne addiction : neurobiology and related current research in pharmacotherapy. *Subst Abuse*, 1999, **20**, 149-166.
9. Koob G.— Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 2001, **24**, 97-129.
10. Cami J, Farre M.— Drug addiction. *N Engl J Med*, 2003, **349**, 975-986.
11. Murthy P, Chand P.— Treatment of dual diagnosis disorders. *Curr Opin Psychiatry*, 2012, **25**, 194-200.
12. Karila L, Reynaud M, Aubin HJ, et al.— Pharmacological treatments for cocaine dependence : is there something new ? *Curr Pharm Des*, 2011, **17**, 1359-1368.
13. Brunetti M, Di Tizio L, Dezi S, et al.— Aripiprazole, alcohol and substance abuse : a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, **16**, 1346-1354.
14. Karila L, Lafaye G, Reynaud M.— L'addiction à la cocaïne : de l'épidémiologie aux approches thérapeutiques. *L'Information Psychiatrique*, 2009, **85**, 647-653.
15. Penberthy JK, Ait Daoud N, Vaughan N, et al.— Review of treatments for cocaine dependence. *Curr Drug Abuse Rev*, 2010, **3**, 49-62.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr W. Pitchot, Service de , CHU de Liège, Belgique. Email : W.Pitchot@chu.ulg.ac.be