



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2012

FACULTE DE PHARMACIE

**COCA ET COCAINE : DE L'USAGE
TRADITIONNEL A L'ADDICTION**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 1^{er} juin 2012

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Bastien THOUVENIN**

né, le 31 janvier 1986 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président :	M ^{me} Dominique LAURAIN-MATTAR,	Professeur
Juges :	M ^{me} Blandine MOREAU,	Maître de Conférences
	M. Alain MOREAU,	Pharmacien
	M ^{me} Martine LAMBINET,	Pharmacien

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Jean-Michel SIMON

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ♣	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN ♣	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAÏ	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Santé publique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV ☒	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ☒	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☒ En attente de nomination

* Discipline du Conseil National des Universités :

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ɖ' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ɖ'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ɖe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

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



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES
DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A ma présidente de thèse,

Madame Dominique LAURAIN-MATTAR,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse,
Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

A ma directrice de thèse,

Madame Blandine MOREAU,

Pour avoir accepté avec gentillesse de diriger cette thèse,
Pour votre disponibilité, votre implication et vos conseils avisés,
Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Aux membres du Jury,

Monsieur Alain MOREAU,

Pour m'avoir fait le grand plaisir d'accepter de juger ce travail,
Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

Madame Martine LAMBINET,

Pour avoir accepté de juger ce travail,
Pour avoir participé à ma formation et pour l'expérience que vous m'avez apportée,
Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

A toute ma famille et mes amis,

Merci pour tout.

SOMMAIRE

Introduction	5
I. La coca	7
<i>I.1. Historique</i>	7
<i>I.2. Physiologie de la coca</i>	9
I.2.1. Caractères botaniques et classification	9
I.2.2. Description de la plante	10
I.2.3. Ses habitats	15
I.2.4. Composition chimique de la feuille de coca	16
II. La cocaïne	18
<i>II.1. Histoire de la cocaïne</i>	18
II.1.1. La découverte	18
II.1.2. Cinquante ans de gloire	21
II.1.3. De la légalité à la prohibition	21
II.1.4. Histoire de la cocaïnomanie en France.....	23
<i>II.2. Le trafic de cocaïne</i>	24
II.2.1. Généralités.....	24
II.2.2. Les pays producteurs	24
II.2.2.1. La Bolivie.....	25
II.2.2.2. Le Pérou	26
II.2.2.3. La Colombie.....	27
II.2.3. L'acheminement	27
II.2.4. Les saisies.....	28
<i>II.3. Les différents modes de consommation aujourd'hui</i>	29
II.3.1. La mastication et l'ingestion des feuilles de coca.....	29
II.3.2. La cocaïne inhalée	30
II.3.3. La cocaïne injectée	31
II.3.4. La cocaïne fumée.....	31
<i>II.4. Les consommateurs</i>	33
II.4.1. Des milieux sociaux assez diversifiés	33
II.4.2. Les usagers de crack ou de « free base ».....	34
II.4.3. Motivations des consommateurs et effets recherchés.....	35
II.4.3.1. Les « mâcheurs ».....	35
II.4.3.2. Les adolescents.....	35
II.4.3.3. Le « show-biz »	35
II.4.3.4. Les mannequins.....	36
II.4.3.5. Les sportifs	36

II.4.3.6. Les cadres et les employés	37
II.4.3.7. Le milieu marginalisé	37
<i>II.5. Epidémiologie de l'addiction à la cocaïne</i>	<i>38</i>
<i>II.6. Pharmacologie</i>	<i>40</i>
II.6.1. Pharmacocinétique	40
II.6.1.1. Voie orale	40
II.6.1.2. Voie parentérale	41
II.6.1.3. Voie pulmonaire	41
II.6.1.4. Voie transmuqueuse	42
II.6.2. Métabolisme	42
<i>II.7. L'utilisation thérapeutique de la cocaïne</i>	<i>42</i>
III. Les effets et conséquences de la consommation de cocaïne.....	44
<i>III.1. Rappels sur le cerveau</i>	<i>44</i>
III.1.1. Perception de la réalité	44
III.1.2. Protection contre les intrus	44
III.1.3. Les hormones	45
III.1.4. Les neurotransmetteurs	45
<i>III.2. Mode d'action de la cocaïne</i>	<i>46</i>
<i>III.3. Neurobiologie de l'addiction à la cocaïne</i>	<i>49</i>
III.3.1. Modifications neurochimiques	50
III.3.1.1. Rôle des neurones dopaminergiques	50
III.3.1.2 Rôle de la noradrénaline et de la sérotonine	51
III.3.1.3. Rôle des interneurons GABAergiques de l'aire tegmentale ventrale	51
III.3.1.4. Variation d'efficacité de la transmission synaptique glutamatergique dans l'aire tegmentale ventrale	52
III.3.2. Modifications morphologiques	52
III.3.3. Modifications génétiques	53
<i>III.4. Déficiences cognitives liées à la consommation de cocaïne.....</i>	<i>53</i>
III.4.1. Déficiences cognitives observées lors d'un usage aigu de cocaïne	53
III.4.2. Déficiences cognitives observées lors de polyconsommation	54
III.4.3. Déficiences cognitives observées lors d'une addiction à la cocaïne	55
III.4.4. Les déficiences neuropsychologiques observées sont-ils réversibles ?	56
<i>III.5. Addiction à la cocaïne et co-morbidités psychiatriques.....</i>	<i>57</i>
III.5.1 Les troubles thymiques	57
III.5.2. Les troubles bipolaires	58
III.5.3. Les troubles psychotiques	59
III.5.4. Les troubles anxieux	60
III.5.5. Les troubles de la personnalité	62
III.5.6. Les troubles d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THDA)	63
<i>III.6. Les complications physiques de la consommation de cocaïne</i>	<i>64</i>
III.6.1. Complexité et hétérogénéité des complications	64

III.6.2. Les complications cardiovasculaires	67
III.6.3. Les complications neurologiques	69
III.6.4. Les complications respiratoires	70
III.6.5. Les complications ORL.....	71
III.6.6. Les autres complications physiques	72
III.6.7. Les overdoses et les décès liés à la cocaïne.....	72
<i>III.7. Les conséquences de la consommation de cocaïne pendant la grossesse</i>	<i>73</i>
III.7.1. Epidémiologie de la consommation de cocaïne chez la femme enceinte.....	74
III.7.2. Les conséquences sur la grossesse	75
III.7.2.1. Complications obstétricales	75
III.7.2.2. Complications cardiovasculaires.....	76
III.7.3. Les conséquences sur le nouveau-né.....	76
III.7.4. L'allaitement maternel	77
III.7.5. Les effets à moyen et à long terme sur l'enfant.....	78
III.7.6. Risque de séparation mère-enfant	80
III.7.7. Conclusion	80
<i>III.8. Imagerie cérébrale</i>	<i>81</i>
III.8.1. Imagerie cérébrale de la transmission dopaminergique	82
III.8.2. Imagerie cérébrale du <i>craving</i>	83
III.8.3. Modifications de l'activité cérébrale observées lors d'une addiction à la cocaïne.....	84
III.8.4. Neuro-anatomie.....	86
IV. Cocaïne et co-addictions	88
<i>IV.1. Cocaïne et alcool</i>	<i>88</i>
<i>IV.2. Cocaïne et héroïne</i>	<i>90</i>
<i>IV.3. Cocaïne et cannabis</i>	<i>91</i>
<i>IV.4. Cocaïne et tabac</i>	<i>91</i>
V. Thérapie de l'addiction à la cocaïne	92
<i>V.1. Les traitements pharmacologiques</i>	<i>92</i>
V.1.1. Les agents glutamatergiques	93
V.1.1.1. Le modafinil.....	93
V.1.1.2. La N-acétylcystéine.....	94
V.1.2. Les agents dopaminergiques	94
V.1.2.1. Le disulfirame	95
V.1.2.2. L'aripiprazole.....	96
V.1.2.3. Les neuroleptiques conventionnels et antipsychotiques atypiques.....	96
V.1.2.4. La L-dopa carbidopa	97
V.1.2.5. Le bupropion.....	97
V.1.3. Les agents de substitutions.....	97
V.1.3.1. Le méthylphénidate.....	98
V.1.3.2. La dextro-amphétamine	98
V.1.3.3. La cocaïne orale	99

V.1.4. Les agents gabaergiques.....	99
V.1.4.1. Le baclofène.....	99
V.1.4.2. Le topiramate.....	100
V.1.4.3. La tiagabine et la vigabatrine.....	100
V.1.5. Les agents sérotoninergiques.....	101
<i>V.2. Thérapie cognitive et comportementale (TCC).....</i>	<i>101</i>
V.2.1. Approche cognitivo-comportementale.....	102
V.2.2. Approche comportementale : le management des contingences.....	103
V.2.2.1. Le renforcement basé sur la remise de "vouchers".....	104
V.2.2.2. Le renforcement de magnitude variable.....	104
V.2.2.3. Critères d'efficacité du management des contingences.....	105
V.2.2.4. Limites et perspectives.....	105
<i>V.3. Immunothérapie.....</i>	<i>105</i>
V.3.1. Données générales.....	105
V.3.2. Un vaccin anti-cocaïne.....	106
VI. La prévention.....	108
<i>VI.1. Les structures médico-sociales en addictologie.....</i>	<i>108</i>
<i>VI.2. Les actions médico-sociales.....</i>	<i>110</i>
VI.2.1. La prévention.....	110
VI.2.2. L'intervention précoce.....	110
VI.2.3. La réduction des risques.....	111
VI.2.4. L'accompagnement thérapeutique.....	111
<i>VI.3. Un Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie au CHU de Nancy.....</i>	<i>112</i>
VII. La législation de la cocaïne.....	115
<i>VII.1. Une substance prohibée.....</i>	<i>115</i>
<i>VII.2. La législation en France.....</i>	<i>115</i>
<i>VII.3. Orientations publiques récentes.....</i>	<i>116</i>
Conclusion.....	118
Bibliographie :.....	121

Introduction

La cocaïne est devenue la drogue la plus consommée en France après le cannabis. Moins chère qu'auparavant et plus accessible notamment pour les jeunes elle connaît un succès très inquiétant dans toutes nos régions et dans tous les milieux. Cette drogue de riche s'est d'abord ghettoïsée dans le show-bizz et la jet-set mais aujourd'hui elle se démocratise touchant tous les milieux sociaux, toutes les catégories professionnelles et en particulier les employés et les ouvriers. Les cartels sud-américains ont cassé leur prix. Il y a quinze ans, un gramme de coke coûtait 150€, il est aujourd'hui trois fois moins cher. Les 18-30 ans sont les plus nombreux parmi les consommateurs mais le nombre d'adolescents touchés est en constante augmentation. Les réseaux de distribution de la cocaïne sont les mêmes que le cannabis. On en trouve partout. Mais le plus inquiétant, c'est que la dangerosité de cette drogue semble encore largement méconnue. Pourtant la cocaïne rend dépendant et peut tuer d'overdose, d'infarctus ou d'AVC.

En Europe, on a observé au cours de ces dernières années une augmentation significative de la consommation de cocaïne et des saisies de drogues. Les demandes de traitement pour des problèmes liés à la cocaïne sont également en forte augmentation. Ce sujet a été motivé, dans un premier temps, par le désir de compréhension de la banalisation de la cocaïne en France et en Europe et dans un second temps par le besoin de pouvoir réagir à la demande en officine, d'être capable de reconnaître des sujets dépendants à la cocaïne et de pouvoir les aider à s'en sortir en les orientant vers des structures adaptées. Connaître les moyens thérapeutiques médicamenteux et non médicamenteux dont nous pouvons disposer pour lutter contre cette addiction est une démarche nécessaire à la prise en charge.

Par ailleurs, il semblait important de comprendre pourquoi dans certains pays d'Amérique du Sud on mâchait les feuilles du cocaïer et pourquoi cette pratique se limitait à ces pays.

Dans une première partie, nous allons étudier l'histoire et la physiologie de la coca.

La cocaïne se présente sous forme d'une poudre blanche. Mais il convient de ne pas faire d'amalgame entre une poudre blanche quelle qu'elle soit et la cocaïne ou un de ses dérivés. En effet, on vend d'autres types de drogues sous forme de poudre blanche comme

l'héroïne, mais on trouve également des produits de coupe purs ou des médicaments pulvérisés sous cette forme. Pour obtenir la cocaïne, il faut tout d'abord récolter la feuille de coca. Puis elle est séchée et fait l'objet de macérations dans divers solvants chimiques. On en extrait une pâte à partir de laquelle on obtient de la cocaïne base. Mais la cocaïne base doit être salifiée pour être assimilable par l'organisme d'où la nécessité d'utiliser entre autres de l'acide chlorhydrique pour obtenir le chlorhydrate de cocaïne. A partir du chlorhydrate de cocaïne les utilisateurs peuvent fabriquer de façon artisanale du crack. C'est de la cocaïne base se présentant sous forme de petits cailloux. Les modalités de prise diffèrent de la poudre. En effet le crack est soit fumé soit inhalé alors que la poudre est « sniffée » ou injectée. Ainsi nous étudierons dans une deuxième partie la cocaïne : sa découverte, son histoire, le trafic, les différents modes de consommation et aussi le profil des consommateurs, l'épidémiologie ainsi que ses caractéristiques pharmacologiques et son usage thérapeutique.

Une troisième partie est consacrée aux effets et aux conséquences de sa consommation. Une quatrième partie traite des nombreuses co-addictions à la cocaïne que nous pouvons rencontrer. Nous verrons ensuite les moyens thérapeutiques ainsi que les moyens de prévention notamment secondaires dont nous disposons pour lutter contre cette addiction. Enfin, une dernière partie traite de la législation actuelle de la cocaïne.

I. La coca

I.1. Historique

Le nom de la feuille du cocaïer, la coca, vient du terme khoka ou khoca d'origine aymarienne (peuple qui vivait sur les rives du lac Titicaca). Les Incas appelèrent à leur tour cette plante magique par le nom de « khoca », l'arbre par excellence [122].

Selon une légende bolivienne, la feuille de coca est une offrande des dieux aux hommes des Andes. Elle est cultivée dans les vallées tempérées de la région. Cette feuille est bonne pour le repos mais aussi pour le travail, pour calmer la douleur comme pour donner du courage. Elle est aussi utilisée pour accompagner les rites de passages et la communion avec les dieux.

Le premier écrivain qui se soit occupé de la coca est Pedro Cieza de Leon (1520-1554), un conquistador espagnol et chroniqueur du Pérou qui embarqua en Amérique en 1532, avec don Pedro de Heredia, un autre conquistador espagnol du XVI^{ème} siècle. Dans ses chroniques, dont la première partie a été publiée de son vivant, en 1550, Cieza mentionne fréquemment la coca, sans en donner de description bien précise, mais en s'intéressant surtout à son usage commun. Il explique ainsi que, dans tout le Pérou, les Indiens gardent cette coca dans la bouche, depuis le matin jusqu'au moment où ils se couchent pour dormir. Lorsqu'il leur demandait pourquoi ils gardaient ces feuilles dans la bouche, qu'ils ne mangent pas, ceux-ci répondaient que cela les empêche de ressentir la faim et leur donne de la force et de la vigueur [100].

Les premières notions scientifiques publiées en Europe sur la coca se trouvent dans un ouvrage de Nicolas Monardes. Nicolas Monardes, né vers 1493 à Séville et mort en 1588, est un médecin et un botaniste espagnol. Après des études à l'université d'Alcalá, il obtient son titre de docteur en 1533. Il exerce la médecine à Séville et consacre la majorité de son temps au commerce, notamment celui des esclaves. Il publie plusieurs livres d'inégale importance mais son œuvre la plus importante est *Historia Medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias Occidentales*, publiée en trois parties (en 1565, 1571 et 1574) [154].

Quelques années après, Charles L'Ecluse, médecin et botaniste flamand, en publia à Anvers une traduction latine qu'on cite souvent comme le plus ancien livre traitant de la coca :

De simplicibus medicamentis ex occidentali India delatis quorum in medicina usus est. Carolus Clusius sous sa forme latine, est né le 19 février 1526 à Arras (possession espagnole à l'époque) et est mort le 4 avril 1609 à Leyde. Il est le créateur de l'un des premiers jardins botaniques d'Europe à Leyde, et peut être considéré comme le premier mycologue au monde et le fondateur de l'horticulture. Il est également le premier à fournir des descriptions réellement scientifiques des végétaux.

Les écrits de Cieza et de Monardes ainsi que ceux de Garcilaso de la Vega (un chroniqueur indien de langue espagnole, né le 12 avril 1539 à Cuzco, dans la vice-royauté du Pérou, et décédé le 23 avril 1616 à Cordoue en Espagne) et de nombreux autres auteurs, qui décrivent plus ou moins vigoureusement la coca et ses surprenants effets, éveillèrent la curiosité des savants.

La façon dont les Indiens font usage de la coca intrigue les chercheurs. Ainsi, le docteur Unanue, un médecin péruvien né en 1755 et décédé en 1833, avait cru que la cendre alcaline que les indigènes mêlent à leur chique de coca (aussi appelé llipta), développait dans la feuille une propriété qu'elle n'aurait pas manifestée seule. Humboldt, un explorateur allemand, né en 1769 à Berlin et mort en 1859 dans la même ville, attribuait à cette cendre toute la vertu de la feuille même.

C'est à cette époque que l'on commença à isoler les alcaloïdes des plantes. C'est Pizzi, un pharmacien italien, qui fit la première tentative dans son laboratoire de la Botica y Drogueria Boliviana à La Paz, à l'instigation de Von Tschudi, qui explorait alors le Pérou. Von Tschudi est un explorateur et un naturaliste suisse, né le 25 juillet 1818 à Glaris en Suisse et mort le 8 octobre 1889 à Edlitz près de Vienne en Autriche. Pizzi crut avoir découvert l'alcaloïde cherché et donna le produit à Von Tschudi, qui, à son retour en Allemagne, le fit analyser par Wöhler, un chimiste allemand né en 1800 à Eschersheim et décédé en 1882 à Göttingen. Le résultat fut inattendu et reste inexplicable : c'était du simple plâtre [100].

En Europe, c'est la publication des recherches effectuées par Mantegazza qui attira l'attention du monde médical sur la coca. Il rapporta le résultat d'expériences réalisées sur lui-même, soit en mâchant les feuilles de coca, soit en prenant des infusions. Paolo Mantegazza, né le 31 octobre 1831 à Monza en Italie et décédé le 28 août 1910 à San Terenzo en Italie était un médecin, neurologue, anthropologue, hygiéniste, écrivain, vulgarisateur et homme politique italien célèbre, en particulier, pour sa découverte du principe actif de la coca.

Ainsi en 1859, Mantegazza écrit que la coca mâchée ou prise en infusion accroît la température et accélère le pouls et la respiration, qu'elle est un stimulant des nerfs et facilite la digestion ; qu'elle excite le système nerveux, après quoi elle aurait un effet calmant. Mais, prise à fortes doses, elle pourrait provoquer la congestion du cerveau et des hallucinations.

Il affirmait que la principale propriété de la coca est d'exalter les forces de l'organisme sans laisser de signe consécutif de faiblesse. Ainsi, il préconisait l'usage de la coca dans les désordres des voies digestives, dans les états fébriles qui suivent les fièvres, dans l'anémie, dans l'hystérie et l'hypochondrie.

Elle pourrait être utilisée avec profit dans certaines maladies mentales où l'on prescrit habituellement l'opium. De plus, il était convaincu de son effet sédatif dans l'irritation de la moëlle épinière, les convulsions idiopathiques et l'éréthisme nerveux et il la conseillait à doses massives en cas d'hydrophobie et de tétanos. [100]

1.2. Physiologie de la coca

1.2.1. Caractères botaniques et classification

La famille des *Erythroxylaceae* est une famille de plantes dicotylédones comprenant environ 250 espèces réparties en 4 genres dont le genre *Erythroxylum*. Ce sont des arbres ou des arbustes des régions sub-tropicales à tropicales. Beaucoup de ces espèces servent à des usages domestiques. Par exemple, au Brésil, *Erythroxylum anguifugum* s'emploie comme remède à la morsure des serpents et *Erythroxylum campestre* comme purgatif. L'écorce d'*Erythroxylum aerolatum* est tonique et les fruits donnent un acidulé purgatif et diurétique.

Dans cette famille, on retrouve les cocaïers originaires d'Amérique du Sud, dont les feuilles étaient traditionnellement mastiquées par les populations locales et qui depuis font l'objet de cultures clandestines à grande échelle pour la production illicite de cocaïne.

La classification botanique aujourd'hui la plus importante utilisée pour les angiospermes est la classification phylogénétique établie par l'Angiosperm Phylogeny Group.

C'est la classification APG III, troisième version de 2009, qui place *Erythroxylum coca* dans l'ordre des Malpighiales. La classification d'*Erythroxylum coca* est la suivante [153] :

- Clade des Angiospermes
- Clade des « Eudicotylédones »
- Clade des « Eudicotylédones supérieures »
- Clade des Rosidées
- Clade des Fabidées ou Eurosidiées I
- Ordre des *Malpighiales*
- Famille *Erythroxylaceae*
- Genre *Erythroxylum*
- Espèce *Erythroxylum coca* Lam

C'est Linné, naturaliste suédois (1707-1778) auteur d'un système de classification des végétaux, assortie d'une nomenclature internationale basée sur la juxtaposition de deux termes latins, désignant respectivement le genre et l'espèce, qui fit entrer le cocaïer dans le genre *Erythroxylum*, suivi en 1786 par Lamarck, naturaliste français (1744-1829) et Antoine-Laurent de Jussieu, botaniste français (1748-1836).

I.2.2. Description de la plante

Erythroxylum coca est un arbuste, qui varie selon l'altitude, l'endroit et les conditions de sa culture. Il peut atteindre 3 à 4 mètres de hauteur, mais on le rabat d'ordinaire à un mètre ou deux, pour en cueillir plus facilement les feuilles [100].



FIGURE 1 : *Erythroxylum coca* Lam [156]



FIGURE 2 : *Erythroxylum coca* Lam [13]

Sa racine forme une touffe peu serrée qui se termine par un chevelu très abondant et très fin. Sa tige, recouverte d'une écorce rude, est souvent chargée de plusieurs espèces de lichens et de champignons. De cette tige partent de rares branches, alternées, tantôt s'éloignant horizontalement du tronc, tantôt remontant légèrement, parfois un peu fourchues, garnies d'un

feuillage rare. L'ensemble de cette disposition tend à offrir une grande surface à l'air et à la lumière afin de favoriser la nutrition de la plante [100]. Les branches ont une couleur brun-rouge.

Les feuilles, alternes, comme les branches, ont une disposition appelée dorsiventrale. C'est-à-dire qu'elles sont placées de telle manière que leur surface supérieure regarde le sommet du tronc, tandis que la surface inférieure s'en éloigne. Un des caractères les plus marqués de la feuille de coca est la zone médiane elliptique (ou area) autour de la nervure centrale de la feuille, légèrement concave et d'une couleur plus foncée que le reste. Cette zone médiane elliptique marquée est caractéristique du genre *Erythroxylum*. A la base de chaque feuille, on retrouve une paire de stipules, de forme ovoïde, unies par leur bord interne, formant un organe triangulaire d'abord vert à extrémité blanchâtre, puis brun et rigide, persistant après la chute de la feuille [100].



FIGURE 3 : Les feuilles de coca (Photo N. Brachet, 2005) [169]



FIGURE 4 : Feuilles de coca [30]

Les boutons floraux se développent à l'aisselle des feuilles, solitaires ou par groupe de deux à dix. Le bouton est ovoïde oblong et ressemble beaucoup à une mitre d'évêque. Chaque

nouvelle pousse de feuille peut être suivie d'une floraison nouvelle, ainsi on voit très fréquemment sur le même arbuste boutons, fleurs et fruits.

Les fleurs, qui font un centimètre de long environ, sont délicates, blanc crème et exhalent un faible parfum. Le calice est vert, composé de cinq sépales lobés, lisses, ovales et se terminant en pointe triangulaire, réunis à la base et séparés au sommet. La corolle est composée de cinq pétales couleur crème, alternant avec les sépales. Les pétales sont uniformes, d'un ovale allongé, avec une nervure centrale aboutissant à une extrémité recourbée.



FIGURE 5 : Fleurs d'*Erythroxylum coca* [156]

Les étamines, au nombre de dix, sont érigées sur des filaments de couleur vert pâle et jaunâtre. Elles s'insèrent au dessous du pistil. A chaque filament est attachée, par sa base, une petite anthère oblongue, jaune, qui contient le pollen.

Le pistil a trois styles irréguliers, d'un vert pâle jaunâtre. L'ovaire avec ses ovules se situe au dessus du calice, il est vert pâle jaunâtre et possède trois compartiments dont deux s'atrophient avant la maturité.

Frais, le fruit est charnu, ovoïde, d'un centimètre à un centimètre et demi de long, lisse, avec des vestiges des styles desséchés à son sommet. Le calice et la cupule adhèrent à sa base. Il possède une couleur d'abord vert pâle qui passe par différentes nuances jusqu'au rouge écarlate de la maturité, et devient d'un noir bleuâtre lorsqu'il sèche sur la tige. La graine, un peu plus courte que le fruit, est pointue à chaque extrémité et d'une pâle couleur de chair. Son

enveloppe extérieure, très mince, est entièrement remplie d'une amande, blanche, dure qui contient de l'albumine et de l'amidon.



FIGURE 6 : Le fruit d'*Erythroxylum coca* [156]

I.2.3. Ses habitats

Alcide d'Orbigny (1802-1857), naturaliste et explorateur français, raconte avoir vu des plantations de coca dans le Yungas, une vallée forestière d'Amérique du Sud, située entre 500 et 2300 m au-dessus du niveau de la mer, et qui s'étend du sud-est du Pérou jusqu'au centre de la Bolivie. Cependant, la localisation d'origine de cette plante n'est pas précisément connue.

Bien que la montagne péruvienne, du 7^e degré sud au 10^e degré nord environ, soit le vrai pays de la coca, on la trouve en plus ou moins grande quantité le long de toute la courbe orientale des Andes, du détroit de Magellan jusqu'au bord de la mer Caraïbe, sur les pentes chaudes et humides des montagnes, à des hauteurs de 450 à 1800 mètres. C'est en Bolivie qu'elle atteint la plus grande altitude.

La température qui convient à la coca est d'environ 18°C. Si la moyenne dépasse 20°C, la plante perd sa force, et les feuilles deviennent sèches. Elles peuvent être plus abondantes,

mais elles n'ont pas le délicat arôme de la coca de choix. C'est afin d'avoir une température uniforme et un drainage convenable du sol qu'on cultive de préférence la coca à une altitude où on ne ressent pas la chaleur intense des vallées et où on retrouve, en fait, une seule saison tout le long de l'année, diversifiée uniquement par les pluies diluviennes et les feux d'un soleil ardent. D'un autre côté, à mesure qu'on monte au-delà des limites que nous venons d'indiquer et que la température diminue, l'arbuste dépérit et sa feuille ne donne qu'une récolte par an.

Pour que cette plante soit dans des conditions favorables, il faut un sol riche en matières minérales, mais sans calcaire, sinon l'arbuste se rabougrit et le feuillage s'amaigrit. C'est dans une terre argileuse qu'on obtient la meilleure qualité de feuille.

Il se peut que les éléments métalliques du sol aient une certaine influence sur l'alcaloïde de la plante. Le sol des contreforts des Andes où pousse la meilleure coca est formé de la désagrégation de schistes pleins de pyrites. Dans des expériences de serre, Mariani (1838-1914), chimiste français et inventeur du vin Mariani, a reconnu, après une rigoureuse expérimentation, que le meilleur sol artificiel pour la coca est un mélange de terreau et de sable, aussi appelé terre de bruyère.

Si la coca demande un terrain à la fois bien humecté et bien drainé, il lui faut, en outre, pour se développer convenablement, une atmosphère humide. En effet, en pleine montagne, il y a tout le long de l'année un moment du jour où se fait sentir la brume, des bancs de brouillard masquent l'éclat intense du soleil tropical, et il semble qu'on vive dans un nuage. La nuit, l'atmosphère est chargée d'humidité et la température est parfois un peu plus basse que celle du jour, sans que la différence soit pourtant très sensible [100].

I.2.4. Composition chimique de la feuille de coca

Les feuilles contiennent :

- une douzaine d'alcaloïdes tropaniques (dérivés de l'ecgonine) dont la teneur varie entre 0,5 et 1,5% ; le constituant majoritaire (30 à 50%) est la cocaïne (methylbenzoylecgonine), c'est une substance de faible poids moléculaire (303,4), soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther et certaines huiles et dérivés du pétrole, c'est un alcaloïde ester, volatil à l'état de base.

- de l'huile essentielle ;
- des glucides (amidon, dextrine, sucres et cellulose), et un peu de protéines.

Elles possèdent une certaine valeur nutritionnelle (environ 3 calories par g).

Le taux de cocaïne varie dans la journée, des études montrent qu'il est plus fort le matin et en fin d'après-midi. Une fois récoltées, les feuilles doivent être rapidement séchées car la cocaïne disparaît très vite s'il y a fermentation.

C'est en 1884 que l'on découvrit l'action de la cocaïne comme anesthésique local. Mais la différence observée entre l'action thérapeutique de la cocaïne et celle des feuilles de la coca des Andes ou de ses préparations scientifiques, indiquait clairement la présence d'autres principes importants [100].

II. La cocaïne

II.1. Histoire de la cocaïne

II.1.1. La découverte

C'est en 1859 que le Dr. Albert Niemann (1834-1861), chimiste et pharmacien allemand, isola la cocaïne. Albert Niemann était un élève de Friedrich Wöhler (1800-1882), un chimiste allemand, professeur titulaire de médecine, chimie et pharmacie à l'université de Göttingen. Wöhler est principalement connu pour avoir synthétisé l'urée en 1828 et ainsi démontré que les composés organiques obéissaient aux mêmes lois que les composés inorganiques.

Pour isoler la cocaïne, Niemann épuisa des feuilles de coca grossièrement broyées dans 85% d'alcool contenant un cinquième d'acide sulfurique. Après filtration, il traita la liqueur avec du lait de chaux, et la neutralisa par l'acide sulfurique. Ensuite, il enleva l'alcool par distillation, laissant une masse sirupeuse d'où il sépara la résine par lavages successifs à l'eau. Il traita ensuite la liqueur par le carbonate de soude pour précipiter l'alcaloïde, ce qui déposa une substance qui fut dissoute dans l'éther et dont il obtint l'extrait en enlevant l'éther par la distillation. Il constata alors la présence d'un alcaloïde, qu'il nomma la cocaïne d'après la plante d'où il était tiré, et auquel il donna cette formule chimique : $C_{32}H_{20}NO_3$. [100]

Cependant, un autre élève de Wöhler, Wilhelm Lossen reprend, en 1865, les études des substances contenues dans les feuilles de coca, et d'après lui, la formule de la cocaïne est la suivante : $C_{17}H_{21}NO_4$. Il s'agit d'un corps composé, organique et cristallin, avec du méthylecgonine de benzoyle, un ester d'ecgonine, un amino-alcool base et un acide benzoïque. [37]

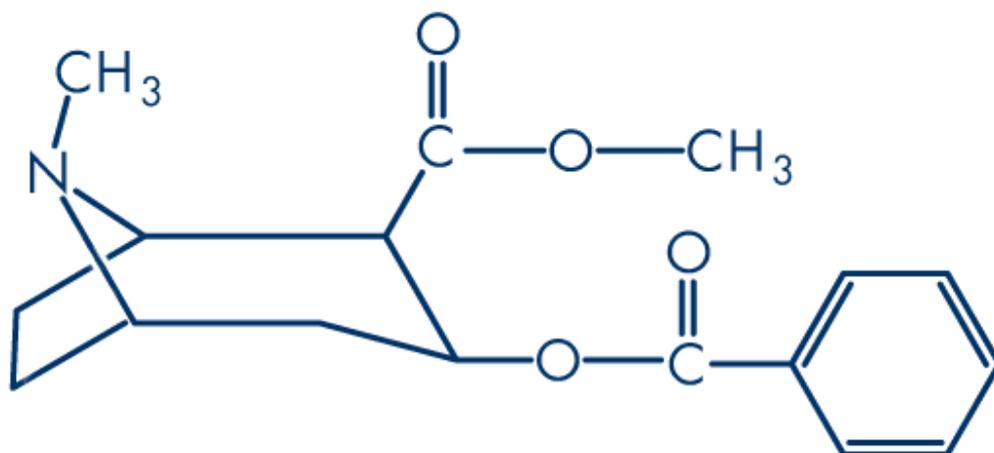


FIGURE 7 : Structure chimique de la cocaïne [167]

La formule chimique de la cocaïne découverte par Lossen est exacte : $C_{17}H_{21}NO_4$ et son poids moléculaire est de 303,4 g/mol. C'est un alcaloïde tropanique et sa dénomination systématique (UICPA) est ester méthylique de l'acide [1R-(exo,exo)]-3-(benzoyloxy)-8-méthyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylique. La cocaïne est l'ester méthylique de la benzoylecgonine. Elle est également connue sous le nom de benzoate d'ester méthylique de l'acide 3 β -hydroxy-1 α H,5 α -H-tropane-2 β -carboxylique. Bien qu'il existe quatre paires d'énantiomères possibles, un seul énantiomère (généralement appelé l-cocaïne) existe à l'état naturel. La cocaïne a une structure apparentée à celle de l'atropine et de la scopolamine, qui sont également des alcaloïdes tropaniques mais dont les propriétés pharmacologiques sont très différentes.

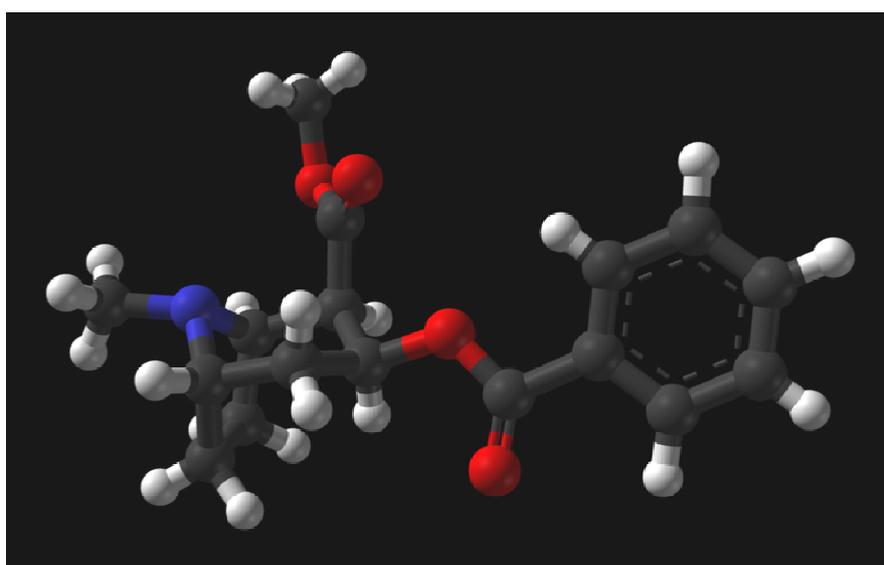


FIGURE 8 : Structure 3D de la cocaïne [157]

Le physiologiste Von Anrep (1852-1927) étudia l'effet de la cocaïne sur les animaux, et lui trouva, en 1879, un effet anesthésique. Mais c'est l'américain Percy qui le premier, en 1856, observa une curieuse anesthésie buccale provoquée par un mélange de feuilles de coca et de cendres mais il n'y avait pas vraiment accordé d'importance.

C'est dans ce contexte que Sigmund Freud (1856-1939), célèbre médecin neurologue juif autrichien et pionnier de la psychanalyse, eut l'intuition de l'usage que l'on pourrait faire de la cocaïne comme anesthésique local. Son collègue et ami Léopold Königstein (1850-1924), chirurgien ophtalmologiste viennois, étudia son action sur un cas de trachome et obtint un succès remarquable. Il étendit cet emploi à la chirurgie, et ainsi, il procéda avec l'aide de Freud à l'énucléation d'un œil chez un chien.

Mais c'est un autre ami de Freud, Carl Köller (1857-1944) ophtalmologue lui aussi, à qui revient le mérite de la première anesthésie locale en chirurgie humaine. Des expériences furent aussitôt entreprises. On expérimenta le produit sur une grenouille, un lapin, un chien. Et enfin sur les yeux des expérimentateurs eux-mêmes. Ce fut un succès total.

Le 17 octobre 1884, Köller fit la lecture de son article à la Société Viennoise de Médecine et le publia rapidement. Quelques mois plus tard, ces trois médecins intéressés par la cocaïne se réunirent pour venir en aide au père de Freud. Köller examina le patient et diagnostiqua un glaucome. Assisté de Freud fils, il administra l'anesthésique local et Königstein pratiqua l'opération avec succès. [37]

Tous les journaux médicaux d'Europe et d'Amérique firent part de cette découverte sensationnelle et le nombre d'expériences pratiquées affecta immédiatement le prix de la cocaïne.

L'usage thérapeutique de la coca et de la cocaïne va rapidement prendre de l'ampleur et se diversifier. Halsted (1852-1922), un chirurgien américain, invente l'anesthésie tronculaire en 1884. L'année suivante, Léonard Corning (1855-1923), un neurologue américain, pratique l'anesthésie régionale.

L'optimisme pouvait faire croire qu'avec la cocaïne et ses dérivés on avait enfin découvert la panacée universelle des misères humaines écrivit Freud dans *Über Coca* (textes réunis par R. Byck sous le titre « *De la cocaïne* » en 1976). Ainsi, la coca finit par être considérée comme un stimulant bien mieux adapté que le thé ou le café. [44]

Mais c'est en 1899, que la carrière scientifique de la cocaïne s'amplifie, quand Alfred Einhorn (1856-1917), un chimiste allemand, synthétise la procaine-novocaïne qui se révèle un

substitut plus maniable et moins coûteux.

A la fin du XIXe siècle, dans *Über Coca*, Freud résume les indications de la cocaïne : « comme stimulant lorsqu'un travail physique ou mental supplémentaire est requis ; dans les cas d'indigestion, dans la cachexie, pour combattre les effets de la morphine et de l'alcool, dans le traitement de l'asthme, comme aphrodisiaque, comme anesthésique local ». Mais ses indications ont disparu au début du XXe siècle.

II.1.2. Cinquante ans de gloire

Sissi, l'impératrice Elisabeth d'Autriche, assassinée en 1898, se piquait à la cocaïne en toute légalité. Léon XIII, pape jusqu'en 1903, ainsi que son successeur Pie X étaient des consommateurs convaincus de « Vin tonique Mariani à la coca du Pérou », un vin cocaïnisé parfaitement légal. Victoria, reine de Grande-Bretagne et impératrice des Indes jusqu'en 1901, buvait également de ce vin. Jules Verne et Emile Zola, pour ne citer que des écrivains français, prenaient aussi de la cocaïne.

Pendant la seconde moitié du XIXe siècle, la cocaïne, réputée pour de multiples vertus, était en vente libre en pharmacie, où le client pouvait également se procurer un nécessaire à injecter...

Pourtant, nous ne sommes pas dans une période mystique ou obscurantiste de l'histoire de la civilisation, au contraire l'ambiance de l'époque est au sérieux. En effet, la science et la raison y triomphent. Graham Bell et d'autres inventent le téléphone dans les années 1870, Thomas Edison invente le phonographe en 1877, Louis Lumière met en œuvre dès 1895 le cinématographe qu'il a inventé, Guglielmo Marconi invente la radio en 1899... Le scientisme, attitude résolument rationnelle et antimystique, se développe. Malgré cela, la cocaïne, substance psychoactive modifiant la perception de la réalité, est encensée.

John Stith Pemberton l'introduit même dans sa célèbre boisson : le Coca-Cola® qui contient de la cocaïne mélangée à de la caféine provenant de la noix de kola, d'où son nom.

II.1.3. De la légalité à la prohibition

En effet, après cinquante ans de gloire, la cocaïne passe dès les années 1910 du statut

de produit miracle à celui de poison qu'il faut éliminer. Elle n'est plus considérée comme une substance bénéfique pour l'être humain, mais comme un produit toxique, qui, à l'instar de l'opium et de ses dérivés (notamment la morphine), engendre une toxicomanie.

La toxicomanie est un concept qui est avancé dans les années 1880, à la suite de la découverte de la morphinomanie. En effet, les médecins militaires avaient abondamment fait usage de morphine comme analgésique puissant lors des différentes guerres européennes et américaines, et l'on avait constaté que de nombreux soldats ne pouvaient plus se passer de leurs doses. Au point que l'addiction à la morphine était appelée "maladie du soldat". [116]

Pourtant, ironie de la médecine en cette époque si scientifique, le prestige de la cocaïne était tel que l'on chercha même à soigner les morphinomanes en leur prescrivant de la cocaïne... Et c'est par une sorte d'analogie avec la morphine que l'on va finalement considérer la cocaïne comme une drogue dangereuse.

Pendant des siècles, l'usage du pavot en Orient et de la coca chez les Indiens des Andes n'avait pas entraîné de problème particulier. Leur usage était intégré aux traditions locales. Le développement de la demande occidentale va provoquer une hausse de la production, jusqu'à ce que les Occidentaux se rendent compte qu'ils ne veulent plus de cocaïne, d'héroïne ni d'autres drogues psychoactives...

En fait, les Occidentaux ont détourné ces produits de leur usage traditionnel en isolant les substances actives : les alcaloïdes. C'est pourquoi, l'opium et la coca, qui ne constituaient pas un problème social majeur dans leurs pays d'origine, sont devenus un fléau en Occident.

C'est suite à une utilisation de plus en plus massive et chronique qu'ont débuté des restrictions et des interdits.

La convention de La Haye du 23 janvier 1912 régleme le commerce de la cocaïne en invitant les Etats signataires à limiter sa fabrication aux seuls établissements et locaux autorisés.

Dans le prolongement de cet accord international, la Convention internationale relative aux stupéfiants de Genève du 19 février 1925 prévoit de limiter la fabrication, l'importation, la vente, la distribution, l'exportation et l'emploi de la cocaïne aux usages médicaux et scientifiques.

Mais face au fléau de la cocaïne, les Etats décidèrent de renforcer les coopérations internationales et adoptèrent la *Convention Unique sur les Stupéfiants*, signée à New-York le 30 mars 1961. La convention place la cocaïne dans la catégorie des stupéfiants, et rappelle

que toutes les étapes allant de la production à la consommation doivent être contrôlées et limitées à des fins médicales et scientifiques.

Pour contrôler l'application de cette convention, l'Organe international de Contrôle des Stupéfiants (OICS) est créé.

Aujourd'hui, au travers de l'ONU et de la CIA américaine, l'Occident cherche à se protéger en détruisant des cultures séculaires dont, pendant des dizaines d'années, il a provoqué une hausse de la production. C'est ainsi que la cocaïne n'est pas simplement un problème de drogue à contrôler en Europe et aux Etats-Unis mais une question très délicate n'impliquant pas que des toxicomanes, mais des économies nationales touchant des populations entières de paysans. En effet, si la cocaïne extraite de la coca est une drogue prise de manière récréative par les Occidentaux, dans les Andes la culture de la coca est une production agricole qui contribue au revenu de dizaines de milliers de familles.

On peut donc comprendre Evo Morales, président de la Bolivie depuis janvier 2006, quand il déclare que "la coca n'est pas une drogue, mais une médecine, une plante sacrée". C'est vrai dans les pays des Andes où elle est consommée sous sa forme naturelle, mais c'est faux dans nos pays où nous n'en consommons que l'alcaloïde le plus actif, la cocaïne. [116]

II.1.4. Histoire de la cocaïnomanie en France

La popularisation de la cocaïne a suivi une période dans laquelle l'usage était réservé à une élite. C'est à partir de 1912, que la cocaïne commence à faire des ravages. A cette époque, un gramme de la « divine coco » valait 1,50 franc le jour et son prix doublait la nuit. La poudre s'absorbait par simple prise nasale.

En 1918, selon Courtois-Suffit, les intoxications à la cocaïne existeraient dans tous les milieux, mais il est certain que la cocaïnomanie a un centre, et que ce centre c'est la butte Montmartre. Et pour Beaussart : « Le cocaïnisme collectif est le fait de certains centres parisiens de plaisir (Champs-Élysées, Quartier Latin), mais son principal domaine c'est Montmartre. » [11]

Dans « Les secrets de la drogue », Susini explique que la cocaïne n'agirait pas de la même manière chez la femme que chez l'homme. Elle engendrerait un obsédant état de tension sexuelle chez la première alors que chez l'homme, la drogue briserait le ressort sexuel. Ainsi, certains auteurs de l'époque voyaient dans la cocaïnomanie mondaine une intoxication

essentiellement féminine.

II.2. Le trafic de cocaïne

II.2.1. Généralités

En conséquence de la demande occidentale en drogues psycho actives, les pays cultivateurs des arbustes de coca sont devenus d'importants producteurs de cocaïne. Les cultivateurs de coca sont les premiers maillons d'une chaîne d'organisations criminelles se terminant par les petits dealers dans les villes occidentales. Depuis de nombreuses années, se sont développés de puissants cartels de la drogue en Bolivie, au Pérou et surtout en Colombie. Le Mexique est le premier distributeur de cocaïne en direction des Etats-Unis. En Europe, c'est l'Espagne qui sert de tête de pont aux cartels colombiens pour approvisionner le Vieux-Continent.

Dans les pays producteurs, la lutte antidrogue est rendue extrêmement difficile par la corruption. En effet, la pauvreté d'une grande partie de la population favorise une corruption institutionnalisée des politiciens, des patrons de l'économie et des forces de l'ordre.

Les profits illégaux, qui se comptent en milliards de dollars, forcent les trafiquants à organiser de complexes opérations de blanchiment d'argent, qui peuvent aller jusqu'à mettre en danger des économies nationales et influencer sur les taux de change. Selon le rapport *Globalisation, Drugs and Criminalisation*, publié par l'Organisation des Nations Unies en 2002, le blanchiment d'argent serait une des principales raisons qui aurait provoqué la grave crise financière asiatique et qui aurait fait perdre au baht thaïlandais plus du double de sa valeur en 1997. Selon le même rapport, le blanchiment de l'argent de la drogue serait également à l'origine de la crise du peso qui a frappé le Mexique en 1994.

II.2.2. Les pays producteurs

C'est dans la région des Andes : en Bolivie (17%), au Pérou (33%) et surtout en Colombie (50%), qu'on produit chaque année jusqu'à 1000 tonnes de coca qui devient cocaïne dans des laboratoires clandestins. [114]

En 2000, débuta le « plan Colombie » qui visait à réduire de moitié la production de coca dans ce pays. Pour détruire les champs de cocaïers, les Etats-Unis ont dépensé plusieurs milliards de dollars. Mais ceci a eu pour effet de disperser et d'éloigner les plantations répandant ainsi la production et le trafic de cocaïne dans les nouvelles provinces du pays. Malgré ce plan, le développement de nouvelles techniques de culture et la plantation de nouvelles variétés de cocaïers ont permis une progression de la production de feuille de coca de 27% entre 2000 et 2006. [67]

En 2005, 5737 laboratoires clandestins de fabrication de cocaïne ont été détruits, soit quatre fois plus qu'en 2000. [110]

II.2.2.1. La Bolivie

Avant la conquête espagnole, la Bolivie était peuplée par les Indiens aymaras dans les hauts-plateaux et par les Indiens quechuas dans les vallées. Pendant probablement plus de 3000 ans, la feuille de coca entrainait dans les rituels de ces peuples et était mastiquée par les travailleurs. Elle constituait une forme de stimulant naturel, comme le café et la caféine pour des populations qui vivaient à 4000m d'altitude, dans des conditions pénibles, pour exploiter les ressources minières du pays. Pour les cultivateurs boliviens la coca n'est pas plus une drogue que le raisin pour un vigneron européen.

Le pays est plutôt riche en ressources naturelles (gaz, étain, zinc, argent...) et près de la moitié de la population travaille dans l'agriculture (café, canne à sucre, maïs, pomme de terre, coca...). Mais dans les années 80, la baisse du cours des matières premières a abouti à un endettement important, une grave inflation et la dévaluation du peso, remplacé en 1987 par le boliviano.

La culture de la coca s'est ainsi développée au point de dépasser les besoins locaux et de venir alimenter le marché international de la cocaïne. C'est le seul produit qui n'est pas soumis aux spéculations boursières et qui permet d'assurer un revenu régulier plus ou moins stable. Cependant il existe une très grande différence entre le prix payé à la production et les importants bénéfices réalisés sur le marché de la cocaïne. Ainsi la culture de la coca permet au pays de survivre mais non de s'enrichir. C'est cette caractéristique qui explique la violente opposition du milieu rural à toute tentative de contrôle par l'Etat. C'est ainsi que les Boliviens se sont défendus par le biais d'organisations professionnelles de type syndical et politique. L'actuel président, Evo Morales, est d'ailleurs issu d'une de ces organisations.

Cependant, sous la pression internationale, les Boliviens ont été forcés de légiférer et depuis 1988, le *Régimen de la Coca y Sustancias Controladas* (Régulation de la coca et des substances contrôlées) interdit toute plantation de coca en dehors des régions définies comme des zones de production traditionnelle représentant 12000 hectares. En outre, les cultivateurs sont enregistrés et la vente et le marketing de la coca sont contrôlés par un organisme gouvernemental.

Conformément à la loi, la destruction des plantations illégales a abouti à l'éradication de 97800 hectares entre 1994 et 2004. En 1990, on comptait 50000 hectares de culture de coca mais, en 2004, on en compte encore 27000. En effet, après destruction, les cultivateurs ne tardent pas à reconstituer leurs cultures ailleurs [116].

II.2.2.2. Le Pérou

Situé au nord-ouest de la Bolivie, le Pérou était au centre de l'Empire Inca. Mais, depuis l'indépendance acquise par le pays en 1821, l'histoire du Pérou est marquée par la violence et les dictatures. La corruption et les crises économiques favorisèrent les guérillas paysannes. Les parties en conflit ont vu dans la coca un moyen de se financer. Le pays se situe au deuxième rang mondial, derrière la Colombie, pour ce qui est de la production de cocaïne.

La forte tradition inca a influencé de manière très significative la législation péruvienne. En effet, la lutte antidrogue repose sur le décret législatif 22095 de 1978, qui déclare illicite la culture de pavot à opium et de marijuana, mais ne mentionne pas celle de la coca. Le décret ne régleme que la transformation et le trafic de la feuille de coca. Cette législation très libérale confirme que la coca est considérée comme licite et sacrée.

Cependant, l'Etat se réserve le droit de contrôler la transformation et la commercialisation de la coca, ce qui lui donne un pouvoir de répression contre les paysans dont les cultures ne répondraient pas aux besoins traditionnels. Ainsi, toute culture de coca est licite tant que l'utilisation des produits est conforme à la loi.

En raison de la loi particulière du Pérou, la destruction des plantations est moins importante qu'en Bolivie : environ 88900 hectares entre 1994 et 2004 alors que la surface cultivée est près du double de celle bolivienne. En 1990, on comptait 120 000 hectares de surface cultivée contre 50 000 en 2006 soit 20 000 de plus que ce que les éradications auraient dû laisser. Les cultivateurs péruviens ont ainsi replanté moins d'hectares que leurs

homologues boliviens [116].

II.2.2.3. La Colombie

C'est le premier pays producteur de cocaïne au monde. La Colombie est située au nord du Pérou et occupe une position stratégique avec un accès par l'océan Atlantique vers la Floride, l'Afrique et l'Europe et un accès par l'Océan Pacifique vers le Mexique et la Californie.

Sa situation culturelle est totalement différente de celle des deux autres grands producteurs de cocaïne. Cette région de l'Amérique du Sud n'était que marginalement soumise à l'influence Inca lors de l'arrivée des espagnols au XVIème siècle. C'est pourquoi il n'y a pas de demande traditionnelle de feuilles de coca en Colombie. Les cultures sont récentes et essentiellement destinées à la production et au trafic de cocaïne.

En Colombie, l'interdiction est quasi totale. En effet, l'article 32 de la loi nationale sur les stupéfiants de 1986 interdit toute plantation de plus de vingt plantes et toute production de plus d'un kilo de « graines de cannabis ou d'autres plantes pouvant produire de la cocaïne, de la morphine ou de l'héroïne ».

Cette interdiction a permis au gouvernement colombien de procéder dès 1995 à des destructions massives de cultures, notamment par fumigation aérienne avec l'aide des Etats-Unis. Des dizaines de milliers d'hectares ont ainsi été détruits mais les plantations nouvelles compensaient largement les pertes. Entre 1994 et 2000, la surface de production a presque quadruplé pour atteindre plus de 160 000 hectares.

Devant l'échec de l'éradication forcée, en 2000 les autorités nationales et internationales ont proposé des plans de développement alternatifs. On offrait notamment une aide en cas d'éradication volontaire. En conséquence, la surface cultivée colombienne a diminué de moitié environ en cinq ans [116].

II.2.3. L'acheminement

Pour atteindre le territoire du premier consommateur mondial (les Etats-Unis), la cocaïne transite par les Caraïbes, l'Amérique centrale et le Mexique. Pour l'Europe, la cocaïne arrive par les différents ports d'Espagne, du Portugal et des Pays-Bas en faisant de

plus en plus souvent escale sur la côte atlantique de l'Afrique [114]. En France, la cocaïne expédiée des Caraïbes et de l'Afrique de l'Ouest est acheminée par avion aux aéroports Charles de Gaulle et Orly [109].

Selon l'OICS, l'Afrique de l'Ouest, de plus en plus utilisée comme point de transit et de blanchiment d'argent par les trafiquants, serait la nouvelle plaque tournante du trafic de cocaïne [113].

En Afrique, la cocaïne est acheminée du Brésil ou du Venezuela à bord de cargos, de bateaux de pêche, de voiliers ou d'avions bimoteurs sur les côtes du Cap Vert, de la Guinée Bissau ou au Sénégal. Chaque année, un tiers de la production sud-américaine de cocaïne transitent dans cette zone pour alimenter l'Europe.

A ce niveau, la cocaïne est reconditionnée en petites quantités pour être introduite clandestinement en Europe par voie aérienne, par l'intermédiaire de passeurs, recrutés localement [114]. Ces « mules » sont chargées de convoier la drogue dans leurs valises ou dans leurs entrailles (« Body-Packers ») pour faire passer la cocaïne en Europe. C'est ainsi que des organisations criminelles nigérianes notamment, envoient sur le même vol de nombreux passeurs, transportant chacun de petites quantités de cocaïne (environ 800 grammes). Par exemple, les autorités néerlandaises ont arrêté 32 passeurs sur le même vol à l'aéroport d'Amsterdam en 2006 [111].

Le profil des passeurs ne cesse d'évoluer. On retrouve ainsi des retraités, des adolescents et même des handicapés. Ils touchent environ 2000 euros par transport.

Pour y faire face, la France a mis en œuvre un programme de distribution de tests urinaires permettant un dépistage rapide des « mules ». Plus de 500 passeurs ont ainsi été interceptés en 2007 dans les aéroports français. Ce mode d'acheminement, longtemps jugé « dérisoire » par rapport au transport maritime, devient de plus en plus significatif et pèse de plus en plus lourd dans le trafic.

II.2.4. Les saisies

En 2005, on a saisi 107 tonnes de cocaïne en Europe, soit 48% de plus qu'en 2004. En 2006, 40% de la quantité fabriquée dans le monde ont été saisis [114] : 34 tonnes par le Portugal, 14 tonnes par la Bolivie, 170 tonnes par la Colombie, 10 tonnes par la France et 164

kg par Israël.

En août 2007, 900 kilos de cocaïne ont été saisis par les douanes françaises sur un voilier au sud de la Martinique. Il s'agissait de la troisième plus importante prise réalisée par les douanes en mer.

II.3. Les différents modes de consommation aujourd'hui

La cocaïne même a été obtenue par extraction à partir des feuilles de coca. Puis de nouvelles méthodes pour augmenter les effets euphoriques de la drogue ont été inventées, jusqu'à la création de sa forme la plus accoutumante, le crack.

A la fin du XIX^{ème} siècle, Angelo Mariani réunit la vigne et l'alcool des occidentaux avec la coca et la cocaïne des Sud-Amérindiens pour en faire le vin Mariani. L'éthanol du vin, agissant comme un solvant, solubilisait la cocaïne présente dans les feuilles, ce qui donnait au mélange des propriétés inconnues dans le vin. Le vin Mariani est présenté comme étant aussi bon pour le corps et l'esprit qu'efficace contre la maladie et la faiblesse. En outre, ce vin était recommandé par le pape Léon XIII, lui conférant ainsi un caractère religieux.

Aujourd'hui encore, on boit le *maté de coca* (une infusion de feuilles de coca) en Amérique du Sud. Il existe également des sodas à base de coca, mais en Amérique du Nord et en Europe, on ne boit plus de breuvage à base de cocaïne : on inhale la poudre, on se l'injecte dans les veines ou on fume les vapeurs du crack.

II.3.1. La mastication et l'ingestion des feuilles de coca

Dans les Andes, on continue à mastiquer des feuilles de coca comme le veut la tradition. Ce mode de consommation ne fournit que de très faibles quantités de cocaïne à l'organisme et la stimulation induite est à peine supérieure à celle de la caféine mais il semblerait que cette mastication les aide à supporter la vie rude et le manque d'oxygène des hauts plateaux.

II.3.2. La cocaïne inhalée

En occident, la prise nasale ou « sniff » est la manière privilégiée de s'administrer de la cocaïne. Contrairement à ce qu'on pourrait croire, la poudre n'est pas amenée dans les poumons, mais elle recouvre les muqueuses nasales le long des sinus. Seulement 60 à 80% de la quantité « sniffée » pénètre dans la muqueuse, le reste aboutit dans l'estomac.

Pour que l'effet soit le plus fort possible, la cocaïne doit être réduite en poudre très fine. C'est pourquoi on prépare les prises sur une surface plane comme un miroir et on l'arrange en lignes à l'aide d'une lame de rasoir. La ligne étant ensuite inhalée à l'aide d'un tube fin (paille, billet de banque roulé, etc.). Un consommateur régulier va sniffer une ligne par narine à chaque prise.



FIGURE 9 : Une ligne de coke « sniffée » [160]

Peu après le « sniff » se produit le *high* : le consommateur ressent un intense sentiment d'euphorie et de puissance avec l'impression que tout lui est possible. La cocaïne exerce son action de puissant stimulant du système nerveux central. Cela se traduit le plus souvent par une hyperactivité jusqu'à ce que la drogue soit résorbée. Ce phénomène s'accompagne d'une augmentation du pouls et de la pression artérielle. Selon la dose, la pureté de la drogue et des facteurs personnels à chacun, ce sentiment peut durer entre quinze et trente minutes.

Pendant le *high*, l'expérimentateur perçoit la réalité différemment et la vie lui apparaît comme plus belle et plus gratifiante, avec pour conséquence, un sentiment d'inconfort et de dépression quand il revient « sur terre ». C'est alors qu'il peut ressentir un fort désir de recommencer et si ce désir devient incontrôlable, il risque de rapidement tomber dans la dépendance. Il ne s'agit pas vraiment d'une dépendance physique comme celle qu'induit la nicotine mais plutôt d'une dépendance psychique qui met en jeu la capacité à apprécier la vie.

II.3.3. La cocaïne injectée

La voie intraveineuse permet à la cocaïne d'agir en quelques secondes en atteignant rapidement les centres nerveux ce qui produit instantanément un flash euphorique décrit par certains consommateurs comme « un orgasme de tout le corps ». Ce flash peut être si violent qu'il provoque parfois des vomissements. Le moment euphorique est bref mais l'effet stimulant de la drogue dure d'une à quelques heures jusqu'à son élimination totale par le foie.

Ce qu'on craint le plus par la voie injectable, c'est l'embolie ou l'empoisonnement par les produits de coupe de la cocaïne.

II.3.4. La cocaïne fumée

La cocaïne poudre salifiée (chlorhydrate de cocaïne) ne peut pas être fumée, c'est du crack (cocaïne base) ou de la *freebase* qui est utilisé. Pour obtenir du crack, le chlorhydrate de cocaïne (sel) est dissous dans l'eau, on ajoute du bicarbonate de sodium dans des proportions identiques et on chauffe légèrement le mélange. C'est de la cocaïne base.

Mais si ce même chlorhydrate de cocaïne (sel) est mis en présence d'un agent alcalin (ammoniaque par exemple) et d'éther, par évaporation de ce solvant, on obtient la free-base. Il s'agit encore de cocaïne base, comme son nom l'indique.

En fait, crack et free-base se différencient uniquement par leur mode de préparation. Ces cocaïnes bases se présentent souvent à un degré de pureté très élevé étant donné qu'elles sont préparées à partir de chlorhydrate de cocaïne déjà très pur.

En principe, on ne fume pas le crack comme on fume du tabac même si parfois on le fume mélangé à du cannabis comme un joint classique. En général, on fait chauffer les grains de crack jusqu'à ce qu'ils fondent et c'est la vapeur qu'ils dégagent qui est inhalée.

Le crack est la forme de cocaïne la plus populaire de nos jours. La mode de fumer des cailloux de crack est apparue dans les années 70. La mise en caillou de la cocaïne en poudre était la première méthode développée afin de permettre aux dealers de tester la pureté de la drogue avant de l'acheter aux fabricants. Le crack a détruit des millions de vies depuis son arrivée. C'est une drogue relativement nouvelle par rapport à l'opium et l'héroïne, toutefois, il fait partie de notre histoire et de notre culture depuis près de 150 ans. [173]



FIGURE 10 : Crack sous forme de « cailloux » [176]

Les fumeurs de crack utilisent une grande variété d'outils pour le chauffer et en récupérer la vapeur de cocaïne. On a même vu des cannettes d'aluminium et des dés à coudre métalliques mais la pipe à crack classique reste un court tube de verre ou de métal où l'on enfonce dans l'une des extrémités un petit polochon de laine de verre pour retenir le crack au moment de l'aspiration. On dépose la drogue devant ce filtre puis on chauffe à l'aide d'un briquet ou d'une bougie l'extrémité du tube où on a mis le crack et on inhale la vapeur à l'autre extrémité en protégeant les lèvres à l'aide d'un morceau de carton pour éviter de se brûler.

L'effet du crack est comparable à celui produit par une injection mais il est plus rapide. Il est immédiat et très intense car la vapeur passe directement dans les poumons pour être ensuite transportée au cerveau. Par contre, il est plus bref et ne dure que cinq à quinze minutes ce qui provoque un sentiment de frustration de voir l'euphorie retomber si vite.

Par conséquent, l'envie de reprendre une dose immédiatement est très forte, faisant du crack une drogue plus addictive que la cocaïne poudre. C'est à juste titre qu'on le considère plus dangereux.

II.4. Les consommateurs

II.4.1. Des milieux sociaux assez diversifiés

L'addiction à la cocaïne est une maladie cérébrale touchant le système de la récompense et des émotions. Elle a de nombreuses facettes, ainsi il n'existe pas un seul type de consommateur, ni un seul profil de « malade » [152]. La diffusion de la cocaïne s'est généralisée et les profils d'utilisateurs sont devenus hétérogènes. Comme pour toute addiction, le sujet dépendant à la cocaïne va progressivement perdre le contrôle de lui-même, tout en ayant connaissance des risques qu'il prend [73].

Aujourd'hui la cocaïne n'est plus seulement une drogue utilisée par des groupes sociaux ayant un fort pouvoir d'achat ou par des usagers de drogues très marginalisés [65]. Elle touche également les classes moyennes mais aussi des jeunes fréquentant le milieu festif [41].

L'expérimentation et l'usage de cocaïne au cours de l'année varient fortement suivant le milieu socio économique. Ils s'avèrent beaucoup plus répandus parmi les chômeurs (figure 11 p. 35).

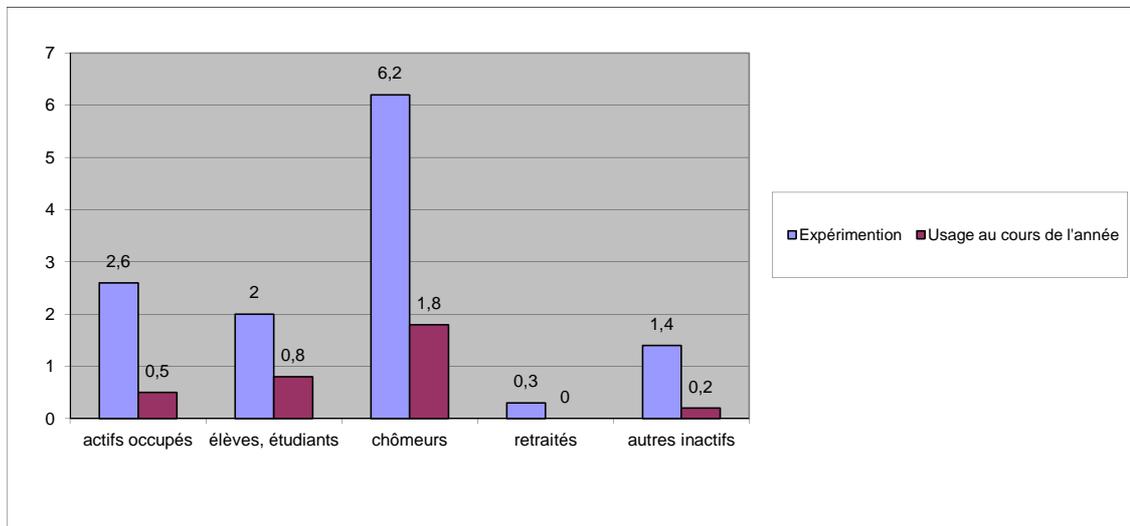


FIGURE 11 – Usages de cocaïne suivant le statut scolaire et professionnel parmi les 15-64 ans. [66]

Chez les adolescents, la consommation de cocaïne est plus fréquente parmi les jeunes dont le parcours scolaire a été plutôt chaotique ainsi que chez les jeunes dont les parents ne

vivent plus ensemble ou ceux qui vivent en dehors du foyer familial. C'est également le cas pour les autres drogues psycho-actives, licites ou non. Par contre, la cocaïne semble être davantage expérimentée dans les milieux favorisés, même si les écarts sont relativement faibles. Cela s'explique notamment par une accessibilité notamment financière plus facile pour les jeunes d'un tel milieu [79]. Cette relation est clairement plus nette pour la cocaïne que pour l'ecstasy. On oppose ainsi les jeunes dont les parents sont cadres, professions intellectuelles ou scientifiques supérieures à tous les autres. Cela s'explique encore par des raisons économiques, le coût de la cocaïne étant supérieur à celui de l'ecstasy mais aussi par des ressources sociales, les réseaux d'approvisionnement étant différents. La sociabilité, définie par la fréquence des moments passés avec des amis, semble fortement liée avec le niveau d'expérimentation de cocaïne. Ainsi, à 17 ans, les jeunes qui sortent presque quotidiennement avec leurs amis dans un bar sont cinq fois plus nombreux à avoir déjà expérimenté la cocaïne que ceux qui ne sortent jamais [79].

II.4.2. Les usagers de crack ou de « free base »

Le crack est la forme fumable de la cocaïne. En France, il est consommé quasi exclusivement à Paris, et dans les Antilles et en Guyane. En effet, le crack est apparu au milieu des années 1980 dans les trois départements français de la zone américaine et il a fait son apparition en métropole, à Paris, à la fin des années 1980. Les consommateurs de crack ont, en général, un usage compulsif du produit qui semble lié à une grande précarité, souvent accentuée par cet usage. Ils sont souvent sans profession et sans domicile et passent tout leur temps et dépensent tout leur argent pour se procurer du crack. On trouve parmi eux un fort taux d'anciens dépendants à l'héroïne et de prostitué(e)s. En outre, la « descente » conduit souvent ses usagers à consommer certains médicaments de substitution ou des benzodiazépines. La forme fumable de la cocaïne est également connue sous le nom de *free base*. Bien que chimiquement identiques, ces deux appellations correspondent à des représentations diamétralement opposées. Cette opposition repose sur la différence entre les milieux qui consomment le crack et le *free base*. Alors que le crack est une substance consommée par des milieux très marginalisés, le *free base* est plus fréquemment consommé dans un contexte festif par des individus plus intégrés dans la société [107].

II.4.3. Motivations des consommateurs et effets recherchés

II.4.3.1. Les « mâcheurs »

En Amérique du Sud, l'usage traditionnel de mâcher la coca est un moyen de lutte contre les conditions de vie rendues difficiles par le froid et l'altitude mais il constitue aussi un moyen de défense contre les maladies. On observe une augmentation de l'endurance chez les mâcheurs réguliers mais pas chez les mâcheurs occasionnels. Cette augmentation de l'endurance est liée à une augmentation des globules rouges permettant une meilleure oxygénation des tissus musculaires.

Cependant, c'est souvent par simple habitude culturelle que ces usagers mâchent les feuilles de coca.

II.4.3.2. Les adolescents

Avec la saturation du marché américain et le passage de plus en plus difficile aux frontières, on observe un afflux de marchandises vers l'Europe qui a fait baisser les prix et rendu la cocaïne plus accessible. Ainsi l'offre est de plus en plus importante et, à l'image de ce que l'on observe pour le cannabis, les dealers n'hésitent pas à proposer de la cocaïne dans la rue ou à la sortie des lycées. Bien souvent, ils offrent la première dose.

Les motivations des adolescents sont diverses : braver l'interdit, vivre de nouvelles expériences, appartenir à un groupe etc. De plus, ils perçoivent bien souvent la cocaïne comme la drogue de la réussite.

II.4.3.3. Le « show-biz »

De plus en plus de personnalités sont mises en cause dans des affaires de cocaïne. Depuis longtemps la poudre est liée aux strass, aux paillettes et aux métiers sous pression. Ainsi des noms célèbres ont été récemment associés à la cocaïne. On peut citer par exemple Amy Winehouse, Pete Doherty, Lindsay Lohan ou encore Paris Hilton.

En France, l'usage de drogue est tabou, les consommateurs se font plus discrets. Cependant, de nombreuses célébrités assument ou regrettent d'avoir été à une époque consommateur de cocaïne. L'actrice Laura Smet a avoué en mai 2008 avoir déjà consommé de

la cocaïne. Selon elle, le succès est arrivé trop vite, elle était trop jeune et facilement influençable. Son père, Johnny Hallyday, assure de son côté avoir « arrêté la drogue ». L'écrivain et journaliste français Frédéric Beigbeder a, quant à lui, été arrêté en février 2008 en possession de deux sachets de cocaïne.

Pour le docteur Jean-Claude Matysiak, la cocaïne est liée aux gens « célèbres et hyperactifs » car elle procure une « impression de puissance et en même temps de lucidité ». Mais elle n'est pas l'apanage de la jet-set : « Nous assistons à une banalisation de la cocaïne. Elle est plus connue, moins chère, a une image festive et les jeunes sont de plus en plus consommateurs. » [172]

II.4.3.4. Les mannequins

La cocaïne atténue la sensation de faim. En cas d'usage prolongé la perte de poids peut être très importante. Sa consommation permet donc de garder la ligne ce qui explique son usage par de nombreux mannequins à l'origine de décès.

II.4.3.5. Les sportifs

La cocaïne est utilisée comme produit améliorant la performance physique. Elle accroît la force, les réflexes et donne une grande confiance en soi et permet à l'utilisateur de ressentir un sentiment d'invincibilité. La cocaïne est un produit interdit en compétition.

Les tests de dépistage sont nombreux et les erreurs sont rares, les faux-positifs sont exceptionnels. L'urine constitue le liquide biologique idéal pour dépister une consommation de cocaïne. En effet, l'urine restera positive pour une durée de 48 à 72 heures, après la prise de cocaïne. Pour des consommateurs plus réguliers, le test de dépistage peut rester positif pendant 2 mois.

Les cas de sportifs contrôlés positifs à la cocaïne sont nombreux et parmi eux, on peut citer les cas de :

- Diego Maradona, footballeur argentin contrôlé positif en 1991 ;
- le cubain Javier Sotomayor, sauteur en hauteur, positif en 1992 ;
- Pieter de Villiers, Pilier du XV de France, positif en 2002 ;

- le cycliste italien Marco Pantani décédé d'une overdose de cocaïne en 2004 ainsi que le cycliste, Tom Boonen, ancien Champion du Monde, de nouveau contrôlé positif 15 jours après sa victoire dans Paris-Roubaix en 2009 moins de douze mois avant un premier faux-pas ;
- en tennis, Mats Wilander, Martina Hingins, et Richard Gasquet ont, entre autres, été contrôlés positifs à la cocaïne [155].

II.4.3.6. Les cadres et les employés

Alors qu'au Moyen-âge était estimé celui qui ne travaillait point, aujourd'hui la valeur même de l'individu correspond à l'ampleur de la tâche qu'il est capable de fournir. Ces dernières années, la logique dans les entreprises est celle de la compétitivité et de la performance. Il n'existe qu'un seul mot d'ordre : être le meilleur. Cette obsession permanente pèse de manière importante sur la santé mentale et physique de ses acteurs. On cherche toujours à obtenir un meilleur rendement en engageant le moins d'employés possible. La dimension humaine n'est plus prise en considération et les objectifs fixés sont généralement irréalisables. Dans ces conditions, le travailleur, impuissant, craint le licenciement et par conséquent, la perte de son statut social et de son salaire. Face à ces buts inatteignables, alors que notre société prône une image de la réussite qu'il faut à tout prix incarner, l'estime de soi est en chute libre et le recours aux drogues se présente comme une alternative attrayante, en particulier la cocaïne qui procure un sentiment de surpuissance permettant au cadre comme à l'employé de regagner cette confiance [158].

II.4.3.7. Le milieu marginalisé

Dans le milieu marginalisé, les motivations sont uniquement négatives. L'effet recherché est la défonce. Ce sont essentiellement des consommateurs de crack ou de cocaïne injectée.

II.5. Epidémiologie de l'addiction à la cocaïne

Au début des années 1980, les niveaux d'usage de la cocaïne ont nettement augmenté aux Etats-Unis et ce produit a dès lors été considéré comme un véritable problème de santé publique. Cette hausse de la consommation a parfois donné lieu à des paniques morales par voie de presse avec notamment l'annonce en 1986 par *Newsweek* et le *New York Times* d'une « peste cocaïne » à venir. Cependant, les travaux épidémiologiques récents menés en Europe, en particulier à l'initiative de l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) permettent d'objectiver ce phénomène et de disposer d'une vue relativement claire de la situation. Il apparaît ainsi que cette drogue constitue un élément essentiel du tableau des addictions en Europe. En France, le niveau d'usage de la cocaïne, qui a longtemps été inférieur à celui des opiacés et de l'héroïne notamment entre les années 1970 et 1990, ne cesse d'augmenter depuis la fin des années 1990.

« La cocaïne est de plus en plus consommée en France » titre LeFigaro.fr le 4 février 2010 [162]. En effet, si le cannabis reste le produit illicite le plus utilisé, la consommation de cocaïne s'est étendue et démocratisée. Ce constat émerge du rapport « Tendances récentes et nouvelles drogues », publié le 4 février 2010 par l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT). Il repose sur l'observation des consommateurs réguliers et de l'espace festif, considéré comme avant-gardiste de l'utilisation de ces drogues. Autrefois réservée à une élite, la cocaïne atteint maintenant des sphères plus larges de la société. Selon Jean-Michel Costes, directeur de l'OFDT, « Les publics qui la consomment sont désormais très diversifiés, du milieu festif aux classes moyennes » . Contrairement à une idée reçue, son utilisation est plus importante chez les chômeurs que chez les actifs. C'est une drogue très disponible et qui est très présente dans certains bars [162]. Pourtant, selon le rapport Trend la cocaïne reste la drogue la plus onéreuse (60 € le gramme en moyenne), alors que le gramme d'héroïne s'écoule à 40 € et celui d'ecstasy à 7 €. À 5 € le gramme, la résine de cannabis est le produit le moins cher sur le marché. Mais de fortes disparités, selon les régions ou la qualité du produit, sont cependant constatées [162].

Aujourd'hui, parmi les produits illicites, la cocaïne est la troisième substance la plus expérimentée derrière le cannabis (30,6% des 15-64 ans) et les poppers (3,9%). La consommation de cocaïne est très majoritairement masculine. En effet, en 2005, parmi la population française âgée de 15 à 34 ans, la proportion de ceux qui en consomment est plus

du double pour les hommes que pour les femmes (4,9 vs 2,1% pour l'usage dans la vie et 1,7 vs 0,7% pour l'usage dans l'année).

TABLEAU 1 - Expérimentation et consommation de cocaïne des 15-64 ans (en %). [66]

Consommation	15-34 ans	35-44 ans	45-64 ans	15-64 ans	Femmes	Hommes
Dans la vie	3,5	3,6	1,3	2,7	1,6	3,9
Dans l'année	1,2	0,3	0,1	0,6	0,3	0,8

La consommation de cocaïne est principalement rencontrée chez les adolescents mais surtout chez les jeunes adultes. C'est la tranche des 25-34 ans qui apparaît la plus touchée contrairement au cannabis qui culmine entre 15 et 24 ans.

Chez les jeunes, à l'âge de 17 ans la cocaïne se situe en cinquième position des substances illicites les plus consommées au moins une fois dans l'année, à peu près au même niveau que les amphétamines mais loin derrière le cannabis (45,9%), et aussi après les poppers (5,5%), les champignons hallucinogènes (3,7%) et l'ecstasy (3,5%). En terme de sex-ratio, l'usage de cocaïne semble plus élevé chez les garçons que chez les filles.

TABLEAU 2 – Expérimentation et consommation de cocaïne à 17 ans. [108]

	Dans la vie	Dans l'année	Dans le mois
Filles	2,0%	1,5%	0,7%
Garçons	3,0%	2,2%	1,2%
Total	2,5%	1,9%	0,9%

L'expérimentation et la consommation de cocaïne semblaient être relativement stables entre 1995 et 2000 mais elles apparaissent en augmentation depuis 2000. En effet le phénomène a presque doublé entre 2000 et 2005. Ainsi, la proportion d'expérimentateurs parmi les 15-34 ans est passée de 2,5% à 3,8% et celle des consommateurs dans l'année est passée de 0,5 à 1,2%.

On observe également une légère hausse depuis 2000 chez les jeunes de 17ans (filles et garçons) : 2,5% d'entre eux déclaraient avoir déjà expérimenté la cocaïne en 2003 contre 1,0% en 2000.

Cette évolution à la hausse constatée en France semble s'inscrire dans un mouvement européen. En effet, de nombreux pays européens rapportent une augmentation de l'usage de cocaïne et notamment les principaux voisins de la France : Espagne, Italie, Royaume-Uni, Danemark et Allemagne. Seuls les Pays-Bas et la Grèce enregistrent une baisse entre 1998 et 2005. Néanmoins les niveaux atteints en France en 2005 restent légèrement en dessous de la moyenne européenne.

En 2007, on estimait qu'il y avait entre 4 et 4,5 millions de consommateurs de cocaïne en Europe au cours de l'année, et que 12 millions en auraient déjà pris au cours de leur vie [106]. Mais il existe d'importantes disparités entre les états membres de l'Union européenne et certains pays comme le Royaume-Uni ont atteint des niveaux de consommation bien supérieurs aux autres pays membres de l'Union européenne. Ces niveaux de consommations sont comparables à ceux rencontrés aux Etats-Unis et au Canada.

Le profil de l'utilisateur de crack est différent de celui de l'utilisateur de cocaïne : il s'agit d'un homme plus âgé que la moyenne des utilisateurs de cocaïne (32 ans et demi), très désocialisé et souffrant fréquemment de troubles du comportement pouvant être provoqués ou accentués par le produit. Cependant, l'éventail des consommateurs de crack semble s'élargir avec l'apparition de consommations dans des milieux plus favorisés en Guyane et de nouveaux types de consommateurs à Paris : des jeunes précarisés issus du milieu festif ou des jeunes des cités [34].

II.6. Pharmacologie

II.6.1. Pharmacocinétique

II.6.1.1. Voie orale

Par voie orale, l'élévation de la concentration sanguine en cocaïne est lente, le pic plasmatique survenant en plus d'une heure : les risques de toxicité aiguë sont donc limités.

Par cette voie, l'alcaloïde est rapidement hydrolysé par les enzymes salivaires et digestives et la majorité de la cocaïne est détruite lors du premier passage hépatique [177].

II.6.1.2. Voie parentérale

L'injection intraveineuse développe un effet en quelques dizaines de secondes et qui persiste environ un quart d'heure. Les taux sériques les plus élevés sont obtenus en moins de deux minutes et, à dose égale, ils sont deux fois plus élevés qu'après usage par voie nasale [177].

Par ailleurs, l'injection intramusculaire suscite un risque important de nécrose locale par vasoconstriction et l'administration sous-cutanée (technique des skin-poppers) est rare en France.

II.6.1.3. Voie pulmonaire

Par cette voie, la cocaïne se présente, en général, sous forme d'un sel (chlorhydrate). C'est la technique du « free basing » : la cocaïne est cuite avec du bicarbonate de soude ou de l'ammoniaque [170]. De cette façon, le sel de cocaïne libère la base libre à 98°C sous forme de petits cristaux blanchâtres, c'est le « Crack ». L'absorption est variable, de 20 à 60%, en raison de la vasoconstriction secondaire mais la base libre ne subit pas de premier passage hépatique et les concentrations plasmatiques sont immédiatement élevées. L'inhalation de vapeurs de cocaïne amène des effets qui surviennent très rapidement en cinq à dix secondes mais qui sont très courts : environ cinq à dix minutes, ce qui contraint l'utilisateur à répéter très fréquemment l'administration. Les effets sont plus rapides que lors d'une injection intraveineuse puisque le sang artériel va gagner directement le cerveau, le réseau veineux est ainsi court-circuité.

II.6.1.4. Voie transmuqueuse

La cocaïne est résorbée au niveau de toutes les muqueuses et la voie nasale demeure la voie la plus populaire. En effet, l'inhalation de la drogue sous forme de poudre (à partir d'une ligne) la fait passer dans le sang au niveau de la muqueuse nasale : il ne s'agit donc pas, contrairement à ce que l'on croit encore parfois, d'un passage pulmonaire. Les effets cliniques débutent 3 minutes après la prise et persistent pendant 30 à 60 minutes, le pic plasmatique étant atteint en 15 minutes. Cependant, l'activité de la drogue par cette voie est très réduite, du fait d'un effet de premier passage hépatique détruisant 70 à 80% de la dose [177].

II.6.2. Métabolisme

Dans l'organisme, la cocaïne est rapidement catabolisée par des enzymes présentes au niveau hépatique et sanguin. Ses métabolites sont ensuite éliminés par voie urinaire. La demi-vie d'élimination moyenne de la cocaïne est d'environ une heure (c'est le temps requis pour que soit éliminée la moitié de la dose administrée) et celle de ses métabolites est globalement de huit heures. Il est possible actuellement de détecter dans l'urine les traces de ces produits jusqu'à quatre jours après leur utilisation. Par ailleurs, la cocaïne passe la barrière placentaire et est faiblement éliminée dans le lait maternel [177].

Le fœtus, le nourrisson, la femme enceinte, la personne âgée, le patient souffrant de maladie hépatique ainsi que les personnes atteintes d'un déficit congénital en cholinestérase, sont particulièrement exposés à la toxicité de la drogue car ils présentent de faibles taux de cholinestérase plasmatique.

II.7. L'utilisation thérapeutique de la cocaïne

Premier anesthésique local, la cocaïne fut énormément utilisée entre 1885 et 1920 pour les anesthésies locales et régionales. Mais l'incidence des effets toxiques dus aux concentrations élevées utilisées additionnée à la disponibilité d'anesthésiques locaux de

synthèse sans activité sympathomimétique ont conduit, depuis 1925, à limiter l'usage de la cocaïne à l'anesthésie de la surface du nez, de la gorge et de l'œil. En effet, cette pratique est largement utilisée par les spécialistes ORL qui apprécient les propriétés uniques d'un anesthésique local qui est aussi un vasoconstricteur. On vaporise des doses de 20 à 30 mg sur le nasopharynx pour induire en 2 à 4 minutes une anesthésie de surface d'une durée de 20 à 30 minutes. Ces doses, administrées à des patients sans prémédication, ne produisent pas d'effets cardiovasculaires ou d'euphorie. « La pâte liquide de cocaïne » (cocaïne mud), qui est un mélange de cocaïne en poudre et de solution d'adrénaline, ne doit pas être utilisée à cause des effets cardiovasculaires synergiques des deux drogues [101].

Le problème avec la cocaïne est la difficulté de la prévention individuelle. En effet, les complications, notamment cardiovasculaires, peuvent survenir à faible posologie chez un individu sensible quelque soit la voie d'administration [120].

Par ailleurs, la coca est utilisée en homéopathie. En effet, la teinture mère de coca ainsi que les granules de coca sont sur liste I et délivrés à partir de 2CH. Les feuilles sont importées de Colombie selon la réglementation relative aux stupéfiants. La principale indication est la prévention et/ou le traitement du mal des montagnes (insomnies et vertiges). L'anxiété et divers troubles comportementaux sont aussi traités par la coca [181].

III. Les effets et conséquences de la consommation de cocaïne

III.1. Rappels sur le cerveau

III.1.1. Perception de la réalité

La perception de la réalité peut être modifiée via des substances psychoactives. Schématiquement, certaines molécules pénètrent dans le cerveau via le sang et en modifient le fonctionnement par une action chimique.

Un individu a un état de perception normal lorsque son cerveau reçoit des informations correctes lui permettant de réagir de façon appropriée. Par exemple, lorsque l'on touche avec la main un objet brûlant comme une plaque électrique, les terminaisons nerveuses doivent envoyer un signal au cerveau qui ordonnera un retrait immédiat de la main. Ainsi, une perception erronée de la réalité aurait pu entraîner la destruction de la main. Le cerveau assure une interprétation des signaux et provoque une réaction appropriée grâce aux neurones qui réagissent à la suite d'instructions acheminées par les neurotransmetteurs qui, par le biais des synapses, communiquent avec les cellules auxquelles les instructions sont destinées. Un cerveau adulte compte environ cent milliards de neurones dont chacun possède environ sept mille connexions synaptiques. Le système cérébral est donc un système très complexe et très délicat, et c'est dans ce système que les drogues psychoactives vont s'introduire et en perturber l'équilibre chimique, faussant la perception que l'individu a de la réalité. Ce qui peut s'avérer très dangereux.

III.1.2. Protection contre les intrus

Toute substance qui pénètre dans le corps par ingestion, inhalation ou injection va entrer en contact avec les vaisseaux capillaires qui assurent l'irrigation sanguine et l'oxygénation de toutes les cellules de l'organisme. Les parois des capillaires sont constituées de cellules endothéliales laissant de minuscules passages entre elles par lesquels les molécules solubles et suffisamment petites peuvent passer et se mélanger au sang pour être ensuite redistribuées dans différents tissus. La taille restreinte des espaces entre les cellules

endothéliales empêchent le passage de molécules trop volumineuses et constitue une protection contre les intrus. Cependant, certaines cellules infectieuses peuvent franchir cette barrière et causer des maladies.

Le cerveau, quant à lui, dispose d'une protection supplémentaire : la barrière hémato-encéphalique. A ce niveau, les cellules endothéliales y sont beaucoup plus serrées. Cette barrière bloque toutes les molécules exceptées celles qui sont suffisamment petites, de charge neutre et qui peuvent traverser les membranes cellulaires par solubilité lipidique comme l'oxygène, le dioxyde de carbone, les hormones stéroïdes ainsi que les ions et les molécules qui utilisent des systèmes spécifiques de transport, comme les sucres et certains acides aminés. Cette barrière hémato-encéphalique constitue une protection très efficace du cerveau et c'est ce qui explique que les infections cérébrales sont très rares.

III.1.3. Les hormones

Le bon fonctionnement de l'organisme dépend des hormones, dont le contrôle et la régulation sont assurés par le cerveau. En effet, selon les circonstances, le cerveau ordonnera aux glandes endocrines et à d'autres organes de produire les hormones nécessaires. Ces hormones sont ensuite transportées par le sang jusqu'aux cellules cibles qui les reconnaissent grâce à leurs récepteurs spécifiques. Les hormones ont une action binaire : elles stimulent ou elles inhibent une réaction. Par exemple, elles stimulent ou stoppent la croissance, elles activent ou interrompent le système immunitaire... Ainsi le fonctionnement correct de l'organisme tient dans l'équilibre cérébral et hormonal, qui passe par une communication adéquate entre les cellules des différents organes.

III.1.4. Les neurotransmetteurs

Le fonctionnement hormonal du système endocrinien sera correct si, dans le cerveau aussi, la communication fonctionne correctement. Le rôle que jouent les hormones dans le corps est tenu par les neurotransmetteurs dans le cerveau. Ce sont des substances chimiques qui relayent, amplifient et modulent les signaux électriques entre les neurones. La connexion entre les neurones se réalise par le biais des synapses, au niveau de la fente synaptique.

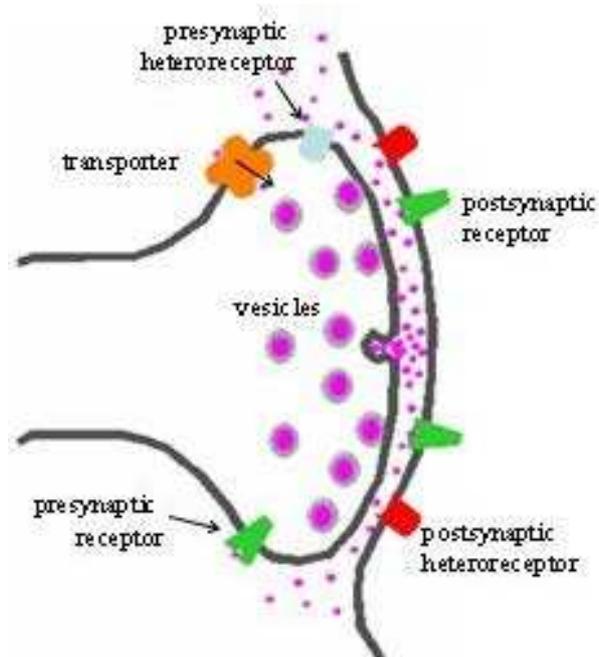


FIGURE 12 – Schéma d'une synapse [179]

Le rôle des neurotransmetteurs est d'activer ou d'inhiber une action en fonction de la nature du récepteur sur lequel ils se lient. Il y a d'abord un neurone présynaptique qui envoie le neurotransmetteur dans la fente synaptique, et une cellule postsynaptique, dont le récepteur reçoit le neurotransmetteur. C'est grâce au récepteur que le voltage de la membrane concernée peut être modifié et provoquer une impulsion nerveuse dans la cellule. Lorsqu'un neurotransmetteur a transmis son information, il est rapidement éliminé pour éviter de stimuler indéfiniment le neurone postsynaptique. Il est ainsi, soit dégradé par des enzymes, soit recapturé dans le but d'être réutilisé plus tard. En général, les deux procédés sont associés et le neurotransmetteur est partiellement détruit afin que son précurseur servant à le fabriquer soit recapturé.

III.2. Mode d'action de la cocaïne

Lorsqu'un individu prend de la cocaïne, celle-ci passe plus ou moins rapidement dans la circulation sanguine. Elle passe immédiatement dans le sang en cas d'injection intraveineuse, très rapidement lorsque le produit est fumé et un peu moins vite par inhalation nasale.

Ensuite, les molécules de cocaïne étant très petites et liposolubles, elles vont franchir

la barrière hémato-encéphalique et se retrouver dans le cerveau. Elles empêchent la dégradation de certains neurotransmetteurs comme la dopamine, la sérotonine ou la noradrénaline. Ainsi, la cocaïne amplifie l'action de ces neurotransmetteurs. Les effets physiologiques sont directement liés à cette altération de la neurotransmission. En effet l'excès de dopamine est responsable de l'euphorie, l'excès de sérotonine crée le sentiment de confiance tandis que l'excès de noradrénaline provoque la montée d'énergie.

Penchons-nous sur le cas de la dopamine. Normalement, une fois libérée et fixée aux récepteurs, celle-ci est recapturée par une protéine jouant un rôle de transporteur et la reconduisant dans la cellule présynaptique. Les molécules de cocaïne vont se fixer sur ces transporteurs de dopamine, empêchant sa recapture. Ainsi, le cerveau se trouve submergé de dopamine notamment dans les zones formant le « système de récompense » principalement localisé dans le mésencéphale. Puis, on observe une déplétion de la dopamine par perturbation des mécanismes de *feed-back* [117].

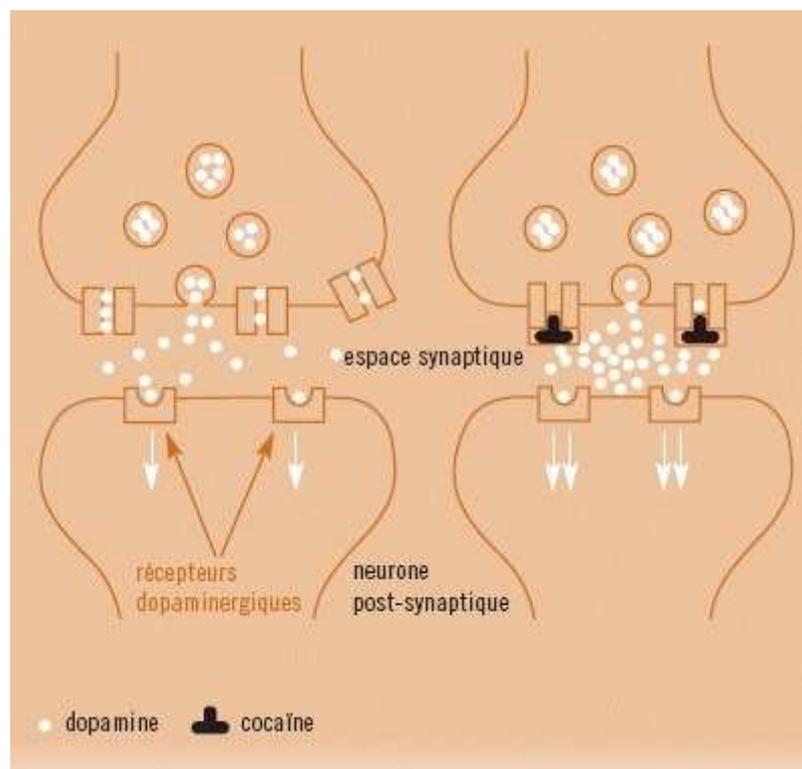


FIGURE 13 : La cocaïne inhibe la recapture de la dopamine [178]

Le *high*, sensation de plaisir intense induit par la consommation de cocaïne ne dure pas : entre un quart d'heure et une heure suivant les doses et les individus. Une fois l'effet

terminé, le consommateur ressent un brutal retour sur terre, le *crash*. Il ressent alors un sentiment de dépression. La vie normale lui apparaît sans intérêt par rapport à l'euphorie ressentie et le cerveau n'est plus capable de produire la dopamine en quantité normale pendant un certain temps.

C'est alors qu'apparaît le risque de dépendance. Si le consommateur n'est pas capable de supporter ses *crashes*, il aura envie de reprendre de la cocaïne. Au risque de dépendance s'ajoute celui de l'accoutumance. En effet, la cocaïne ne fournissant pas de dopamine mais exploitant celle qui est produite par le cerveau, il faudra compenser la baisse de production induite par les surproductions momentanées en bloquant encore plus de transporteurs et donc en augmentant les doses de cocaïne.

Le consommateur va alors se trouver en état de manque, il va devoir trouver de la cocaïne à tout prix ce qui va induire un stress s'ajoutant à l'état de dépression et il va être capable de tout pour s'en procurer, même commettre des actes répréhensibles.

Une étude menée par des scientifiques sur des animaux montrent cette forte accoutumance : ces animaux à qui on a donné de la cocaïne se jetaient dessus jusqu'à en ingurgiter des quantités létales. Eric Nestler, professeur de psychiatrie et de neurobiologie à l'université de Yale annonce, en 2002, la découverte d'un nouveau gène, le delta-FosB, qui apparaît dans une région spécifique du cerveau chez les consommateurs chroniques de cocaïne.

Cependant, l'environnement dans lequel vit le consommateur joue un rôle très important et des critiques s'élevèrent dans la communauté scientifique. Ainsi, des expériences de laboratoires ont été refaites et ont démontré que les réactions des animaux rendus dépendants à la cocaïne variaient suivant l'environnement dans lequel ils vivaient. En effet, si leurs conditions de vie leur offraient d'autres choix pour leur procurer du plaisir, ils diminuaient les doses ingérées. D'autre part, on a démontré que le risque de dépendance était plus faible chez les personnes mariées que célibataires et que ce risque diminuait avec l'âge.

En 2004, l'OMS, dans son rapport *Neuroscience of Psychoactive Substance Use and Dependance* conclut que « *les facteurs psychosociaux, environnementaux, biologiques et génétiques jouent tous un rôle important dans la dépendance* ».

Dans un article paru le 2 avril 2006 dans *Nature Neuroscience*, Christian Lüscher, de l'Université de Genève, montre que la cocaïne rend certaines synapses perméables au calcium,

ce qui permet le passage d'informations, qui normalement, ne devraient pas passer. Il déclare qu'avec des interventions comportementales ou une pharmacothérapie poussée, on pourrait traiter l'addiction.

Cependant, on est encore loin en pratique de la théorie et s'il n'existe aucun remède efficace contre l'addiction à la cocaïne, il y a tout de même quelques pistes réjouissantes.

Par exemple, en 1989, une étude épidémiologique a démontré que la nicotine entraînait une plus forte dépendance que la cocaïne. En effet, neuf personnes sur dix qui ont commencé la cigarette sont devenues dépendantes contre six personnes sur dix qui ont essayé le crack. En outre, à la suite des importantes campagnes antitabac en Amérique du Nord, 90% des quarante millions d'ex-fumeurs ont arrêté la cigarette sans aide médicale. Ce phénomène démontre qu'avec de la volonté personnelle encouragée par une pression sociale, on peut lutter contre la dépendance. Effectivement, c'est souvent une transition importante dans la vie d'un individu qui induit son passage à la drogue ou à son abandon : échec, succès, divorce, mariage, chômage, travail...

Par ailleurs, le *crash* n'est pas le seul effet désagréable qui suit le *high*. A court terme, on peut ressentir, une perte d'appétit et de poids, une augmentation du pouls et de la température corporelle, une dilatation des pupilles, une instabilité comportementale, un sentiment de pouvoir et de supériorité pouvant entraîner une agitation et une irritabilité. A long terme, on peut citer une malnutrition, une destruction des fosses nasales chez les « sniffeurs », des risques d'infections et d'hématomes lors des injections, une fatigue et un état dépressif chroniques. Ainsi, le prix à payer pour quelques brefs moments d'euphorie paraît très élevé.

III.3. Neurobiologie de l'addiction à la cocaïne

La cocaïne est un très puissant psychostimulant qui agit sur des systèmes qui sont normalement activés par des signaux naturels et sensoriels. Elle bloque la recapture de différents neurotransmetteurs et notamment la dopamine mais aussi la noradrénaline et la sérotonine, ce qui a pour effet d'en augmenter la concentration dans la synapse. L'effet de ces neurotransmetteurs au niveau du neurone post-synaptique est donc amplifié. Par ailleurs, à ces modifications neurochimiques s'ajoutent des modifications morphologiques qui jouent un rôle

important notamment au niveau des synapses excitatrices, ainsi que des modifications génétiques pouvant être à l'origine des effets à long terme de la cocaïne [72].

L'addiction à la cocaïne est une maladie très complexe mettant en jeu des modifications importantes à différents niveaux : neurochimique, structurale et épigénétique. Cela explique que les stratégies monothérapies actuelles s'avèrent inefficaces et peu adaptées car elles ne ciblent qu'un seul des nombreux systèmes perturbés par la drogue. Il conviendrait de tenir compte de l'ensemble de ces paramètres et s'orienter vers des polythérapies ciblant chacun de ces systèmes.

III.3.1. Modifications neurochimiques

III.3.1.1. Rôle des neurones dopaminergiques

Toutes les substances psychoactives (dont le tabac et l'alcool) agissent directement ou indirectement sur les mêmes réseaux de neurones du système nerveux central : le système du plaisir et de la récompense ou système mésolimbique [72].

Le système de récompense est principalement constitué par des neurones dopaminergiques, activés par la dopamine. Il est indispensable au fonctionnement des comportements vitaux, en induisant la motivation et en récompensant l'individu par un sentiment de plaisir. D'autres substances sont également impliquées dans ce processus, comme l'acétylcholine, la phényléthylamine, l'ocytocine, la sérotonine... mais c'est surtout au niveau du cycle de la dopamine que la cocaïne intervient.

En inhibant la recapture de la dopamine, la cocaïne entraîne donc très rapidement une augmentation de son taux dans le cerveau et produit un flash de plaisir intense : le *high*. Le plaisir induit est donc totalement artificiel. Il n'est pas provoqué par la réalité de la vie de l'utilisateur mais par un dysfonctionnement chimique au niveau cérébral. La sensation de plaisir ressentie est si grande qu'elle dévalorise toutes les autres, comme les petites joies du travail, des loisirs et de l'amour notamment. En effet, les doses naturelles de dopamine causées par ses petites joies ne peuvent rivaliser avec les doses très élevées induites par la cocaïne.

Cependant, plusieurs études montrent l'existence d'un couplage entre la voie dopaminergique mésolimbique et les systèmes noradrénergiques et un rôle important de la

sérotonine a été démontré, mettant en évidence un couplage entre systèmes noradrénergique et sérotoninergique.

III.3.1.2 Rôle de la noradrénaline et de la sérotonine

Le système noradrénergique et le système sérotoninergique, qui normalement se régulent mutuellement, se trouvent découplés suite à l'administration répétée de psychostimulants, ce qui entraîne une hyper-réactivité des neurones noradrénergique et sérotoninergique au niveau cortical. Après la dernière administration, ce découplage perdure et pourrait être à l'origine de la sensibilisation comportementale (l'organisme réagit au produit de façon plus en plus intense) souvent observée après administration répétée de cocaïne [130].

Cependant, même si les conséquences de ce découplage en terme de réponse comportementale semblent plutôt bien établies, les mécanismes responsables de cette dysrégulation ne sont pas encore connus. On sait juste qu'il mettent en jeu les récepteurs $\alpha 1B$ -adrénergiques et 5-HT_{2A}.

III.3.1.3. Rôle des interneurones GABAergiques de l'aire tegmentale ventrale

Les neurones dopaminergiques sont sous l'influence excitatrice des neurones glutamatergiques venant du cortex préfrontal, mais aussi sous l'influence inhibitrice des interneurones GABAergiques de l'aire tegmentale ventrale dont l'activité est régulée par différents neurotransmetteurs.

L'acide gamma aminobutyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau. Il joue un rôle important dans la modulation de nombreux processus physiologiques et psychologiques. Il existe plusieurs familles de récepteurs GABAergiques et notamment les récepteurs GABA_B qui sont impliqués dans différentes pathologies psychologiques comme l'anxiété, la dépression et l'addiction. La cocaïne est capable d'inhiber ces récepteurs GABA_B [18].

III.3.1.4. Variation d'efficacité de la transmission synaptique glutamatergique dans l'aire tegmentale ventrale

Une variation d'efficacité de la transmission synaptique glutamatergique serait en partie responsable de la mise en place et/ou du maintien de l'addiction. Le glutamate se fixe sur différents sous-types de récepteurs, dont les récepteurs AMPA et NMDA. Parmi les différentes sous-unités de récepteurs AMPA, la sous-unité GluR1 permet d'induire une sensibilisation et, il a été démontré que la cocaïne entraîne une surexpression de la sous-unité GluR1 [20]. Ainsi en induisant une sensibilisation, la cocaïne entraînerait une baisse d'efficacité de la transmission synaptique glutamatergique qui serait en partie responsable de la mise en place et/ou du maintien de conduites addictives.

III.3.2. Modifications morphologiques

Une utilisation chronique de cocaïne peut induire une certaine plasticité au niveau cérébral notamment dans le noyau accumbens. Dans cette structure cérébrale, les neurones épineux moyens possèdent une arborisation dendritique très dense qui reçoit dans sa partie distale environ 90% d'influx glutamatergiques (provenant du cortex) et dopaminergiques (provenant de l'aire tegmentale ventrale). Les éléments post-synaptiques de l'arborisation dendritique qui sont connectés avec les terminaisons pré-synaptiques à glutamate et dopamine sont caractéristiques : ils forment des bourgeons le long du dendrite ou épines dendritiques. C'est à ce niveau qu'on retrouve la plasticité synaptique. La cocaïne est capable d'augmenter le nombre d'embranchements dendritiques ainsi que la concentration d'épines dendritiques. Ces modifications perdurent jusqu'à un mois après la dernière prise de drogue.

Ces modifications impliquent des processus de pousse neuritique et de pseudo « synaptogenèse » comparables à ce qu'on observe au cours du développement ou dans les processus d'apprentissage et de mémorisation. Parmi les molécules impliquées dans ces remodelages, on retrouve notamment une kinase : la Cdk5 dont l'expression est augmentée chez les usagers chroniques de cocaïne [103]. Cependant, le mécanisme par lequel la Cdk5 permettrait la pousse des épines est encore mal connu. Mais il est probable qu'il implique la phosphorylation de protéines constituantes du cytosquelette.

III.3.3. Modifications génétiques

Des études scientifiques ont permis de mettre en évidence des modulations d'expression de gènes après une exposition prolongée à la cocaïne. La cocaïne entraînerait des modifications épigénétiques au niveau de certains gènes ce qui a pour effet d'en modifier l'expression. Ces modifications épigénétiques induites par la cocaïne dépendent de la fréquence d'administration de la drogue.

Ainsi, il a été montré sur des rongeurs que la cocaïne induit des modifications d'histones notamment en favorisant l'acétylation des histones au niveau des gènes dont elle augmente l'expression. De plus, l'administration d'inhibiteurs de la déacétylation des histones permet de potentialiser les effets comportementaux de la cocaïne [77].

Le caractère persistant de ces modifications épigénétiques pourrait expliquer les changements à long terme que l'on observe dans les neurones chez les usagers de cocaïne.

III.4. Déficits cognitifs liés à la consommation de cocaïne

La dépendance à la cocaïne s'installe progressivement et de nombreuses complications psychologiques, psychiatriques, somatiques et sociales y sont associées. C'est au début des années 1980, époque marquant le début de l'épidémie de cocaïne aux Etats-Unis, qu'ont commencé les premières études s'intéressant aux altérations cognitives liées à la consommation de cocaïne. Les principaux résultats observés dans ces études sont en faveur d'altérations mnésiques, attentionnelles et des fonctions exécutives [71].

III.4.1. Déficits cognitifs observés lors d'un usage aigu de cocaïne

Toutes les voies d'administration ont été testées dans les études de neuropsychologie. Cependant, que ce soit la voie intranasale, inhalée, intraveineuse ou mastiquée, il ne semble pas y avoir de lien entre l'importance des déficits neuropsychologiques et le type de voie d'administration.

Les effets psychotropes et physiologiques de la cocaïne s'observent beaucoup plus rapidement pour la voie fumée et intraveineuse que pour la voie nasale. Cliniquement, les premières manifestations décrites sont une symptomatologie maniaque avec une euphorie (le *high*) et une sensation de bien-être, une augmentation de l'énergie, des idées de grandeurs, une hypervigilance, une tachycardie, une augmentation de la concentration, un éveil des sens et des troubles du sommeil [70].

Cependant, des études contradictoires mettent en évidence soit des perturbations, soit des améliorations des fonctions attentionnelles et exécutives. Ces différences observées s'expliquent par l'hétérogénéité des profils cliniques des consommateurs, la faiblesse des échantillons, les différences de quantités de cocaïne utilisée et la voie d'administration utilisée [1].

III.4.2. Déficits cognitifs observés lors de polyconsommation

Que ce soit en utilisation aiguë ou pour gérer le sevrage, la consommation d'alcool est très souvent associée à la consommation de cocaïne. En effet, des études ont montré que 30 à 50% des sujets traités pour une dépendance à la cocaïne étaient également dépendants à l'alcool [128].

Les effets neuropsychologiques engendrés par la prise de cocaïne sont modifiés lors de l'association à l'alcool et au cannabis. Ainsi, une étude a montré qu'une prise intranasale de cocaïne, 35 minutes après avoir bu de l'alcool, entraînait une amélioration des temps de réaction et des performances à un test attentionnel [40]. On retrouve plus de troubles mnésiques et de troubles de la concentration chez les patients dépendants à la cocaïne et à l'alcool que chez les patients uniquement dépendants à la cocaïne.

Par ailleurs, les associations de ces produits en modifient les effets psychotropes. Ainsi, la consommation de cocaïne après celle de cannabis permet d'en prolonger et d'en augmenter les effets et la prise de cocaïne après avoir bu de l'alcool permet de diminuer la sensation de fatigue [40]. En outre, l'alcool augmente les effets euphoriques de la cocaïne et le cocaéthylène qui est une combinaison chimique de ces deux produits, est un puissant cardiotoxique [81] et neurotoxique pouvant être responsable de déficits cognitifs sévères. On a ainsi retrouvé du cocaéthylène dans les humeurs et dans les tissus de sujets morts après

avoir ingéré des doses élevées de cocaïne et d'alcool.

III.4.3. Déficits cognitifs observés lors d'une addiction à la cocaïne

Des études menées en laboratoire après une période d'absence de consommation allant de 24 heures à 3 ans [71] ont permis de rechercher les effets neuropsychologiques liés à une dépendance à la cocaïne.

Les études montrent qu'il existe un lien entre altérations mnésiques, altérations attentionnelles et quantité totale de cocaïne consommée, durée ou fréquence de la consommation. La quantité consommée en grammes par semaine serait un facteur plus aggravant que la durée totale ou la fréquence de consommation. Ainsi, on peut dire que l'intensité des déficits cognitifs est fonction de la quantité de cocaïne consommée. L'effet est dose-dépendant.

Pendant la période de sevrage, un ensemble de signes cliniques peuvent perturber différents test neuropsychologiques. Le syndrome de sevrage comporte la phase de *crash* et la phase de manque. Le *crash* apparaît entre la 9^{ème} heure et le 4^{ème} jour après l'arrêt. Le *craving* y est faible mais présent. La phase de manque dure quant à elle entre une et dix semaines et le *craving* est très important. Des tests neuropsychologiques ont été réalisés à 3 et 15 jours d'abstinence. A 3 jours, la construction visuo-spatiale, la concentration, la mémoire verbale et visuelle étaient touchées et, à 15 jours s'ajoutaient des déficits des fonctions psychomotrices et une altération de la flexibilité cognitive. Une autre étude a retrouvé un déficit de la mémoire et de l'attention à une semaine d'abstinence.

De nombreuses études montrent des déficits neuropsychologiques modérés après un temps d'abstinence variable. Les déficits mnésiques observés sont plus importants lors d'une longue abstinence [126]. En résumé, on retrouve des perturbations de la mémoire immédiate, retardée et visuelle après 20 jours d'abstinence ; une altération de la flexibilité cognitive, de la construction visuo-spatiale, et de la mémoire spatiale après 24 jours d'abstinence en moyenne. Une altération des capacités de résolution des problèmes et d'apprentissage est observée après 3 à 5 semaines d'abstinence. La mémoire verbale est perturbée dans certaines études. Après 3 mois d'abstinence, des fonctions du langage et des performances psychomotrices simples ou

complexes peuvent être altérées.

Les altérations neuropsychologiques les plus sévères sont celles qui touchent les capacités attentionnelles, comme l'attention soutenue, l'attention partagée et l'attention focale, toutes nécessaires pour la réalisation des tests étudiant la mémoire, le langage et les fonctions exécutives. Ensuite, la mémoire visuelle et la mémoire du travail sont touchées de manière modérée à élevée. La fluence verbale, les autres fonctions du langage et les fonctions perceptivo-sensorielles arrivent ensuite. Enfin, les performances motrices sont faiblement touchées.

L'ensemble de ces données semble aller dans le sens des études de neurobiologie et d'imagerie cérébrale qui montrent que l'addiction à la cocaïne est associée à des dysfonctionnements du gyrus cingulaire antérieur et du cortex orbitofrontal, impliqués respectivement dans les fonctions attentionnelles et dans les fonctions exécutives.

III.4.4. Les déficits neuropsychologiques observés sont-ils réversibles ?

Van Gorp et collaborateurs ont mis en évidence une régression des atteintes de la mémoire procédurale après 45 jours d'abstinence. L'importance de la récupération peut être corrélée avec la durée d'abstinence [140]. A trois mois d'abstinence, certains auteurs ont constaté une amélioration de la mémoire verbale, mais pas de l'abstraction et du langage. La mémoire visuelle perturbée reste également sans amélioration.

Les fonctions attentionnelles, mnésiques et exécutives ne s'améliorent pas avant six mois d'abstinence. En outre, une étude menée en milieu carcéral a montré des performances neuropsychologiques équivalentes chez des individus dépendants à la cocaïne d'un côté et des individus dépendants à l'alcool d'un autre côté, tous abstinentes depuis 3 années en moyenne. Les déficits neuropsychologiques les plus sévères étaient retrouvés chez les poly-dépendants.

Par ailleurs, aucune étude n'a prouvé qu'un traitement pharmacologique ou que les thérapies comportementales permettaient d'améliorer spécifiquement le fonctionnement cognitif chez les sujets dépendants à la cocaïne.

III.5. Addiction à la cocaïne et co-morbidités psychiatriques

L'enquête National Comorbidity Survey (NCS) montre que chez les patients souffrant d'un trouble addictif, 42,7% d'entre eux avaient un trouble mental au cours des douze derniers mois, et que chez les patients ayant un trouble mental, 14,7% souffraient d'un trouble addictif pendant la même période. De nombreuses études montrent une évolution plus grave, avec plus de rechutes, chez des patients souffrant de co-morbidités psychiatriques comparativement aux patients ayant l'une ou l'autre des pathologies. Leurs symptômes sont plus difficiles à traiter et à équilibrer. De plus, les conséquences sur le plan social et professionnel sont beaucoup plus graves.

En comparaison à la population générale, on retrouve de plus fortes prévalences de troubles mentaux parmi les patients consommateurs de cocaïne. Ainsi, chez les patients traités pour une dépendance à la cocaïne, 30 à 60% ont une co-morbidité psychiatrique. L'étude NESARC (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions) a montré une prévalence de 62,5% de troubles thymiques et 45% de troubles anxieux chez des patients dépendants à la cocaïne [33].

Dans une population de 160 patients hospitalisés pour une maladie psychiatrique grave, 55,1% d'entre eux avaient une ou plusieurs dépendances dont 44,9% une dépendance à la cocaïne [58].

III.5.1 Les troubles thymiques

Les troubles thymiques sont des troubles de l'humeur qui apparaissent au cours de nombreuses maladies psychiatriques. Il semblerait que les liens soient étroits entre la consommation de cocaïne et les troubles thymiques. En effet, on observe que la prévalence des troubles thymiques chez les patients ayant une maladie liée à la cocaïne est plus élevée que dans la population générale.

L'inconvénient principal de la cocaïne est le *crash* qui apparaît après l'arrêt de la consommation. Celui-ci est marqué par des signes dépressifs. En outre, le syndrome de sevrage de la cocaïne possède de fortes similitudes avec le syndrome dépressif (dysphorie,

asthénie, troubles du sommeil, anorexie et ralentissement psychomoteur).

C'est l'addition des effets positifs, euphorisants, aux effets négatifs, déprimants, particulièrement mal supportés chez les patients dysthymiques, qui inciteraient les personnes à consommer de nouveau de la cocaïne, renforçant ainsi le comportement de consommation qui mène à la dépendance.

La dépression aurait tendance à inciter à une plus forte consommation de cocaïne, mais également à la consommation d'autres substances ce qui explique l'aggravation du pronostic chez les patients ayant une co-morbidité dysthymique. Ce sont, en revanche, ces mêmes signes qui conduiraient les consommateurs à chercher des solutions et une prise en charge. Cependant, des études montrent que les patients ayant un double diagnostic de dépression et de dépendance à la cocaïne ont une moins bonne observance des soins. Cela suggère que les patients ayant une co-morbidité dépressive auraient besoin d'un suivi plus long que les patients dépendants sans co-morbidité.

De nombreuses études montrent que le risque suicidaire est élevé chez les consommateurs de cocaïne, notamment ceux ayant des antécédents de dépression. Ainsi, dans une étude post-mortem menée à New-York sur 61 suicidés, 20% des personnes avaient consommé de la cocaïne dans les jours qui précédaient le suicide. Dans une autre étude, menée sur 214 patients traités pour une dépendance à la cocaïne, 39% avaient fait au moins une tentative de suicide et 86,9% des patients ayant fait au moins une tentative de suicide avaient des antécédents d'épisode dépressif majeur. En outre, il convient de tenir compte de la voie d'administration car le risque de suicide serait plus élevé chez les patients injecteurs [72].

III.5.2. Les troubles bipolaires

Il existe une importante prévalence de troubles addictifs chez les patients bipolaires. La cocaïne constitue la troisième substance la plus consommée chez ce type de patients, après l'alcool et le cannabis. De manière générale, les études montrent que les patients ayant un trouble bipolaire et un trouble lié à la consommation de cocaïne ont un pronostic plus péjoratif que les patients ayant l'une ou l'autre des maladies. Par ailleurs, la dépendance à la cocaïne constituerait un facteur de risque important d'abandon de la prise en charge thérapeutique par le patient. En effet, de nombreuses études montrent de très forts taux d'abandon en cours

d'étude chez ce type de patients.

Bien qu'il n'existe pas de données spécifiques concernant le risque suicidaire chez les patients souffrant d'une dépendance à la cocaïne et d'un trouble bipolaire, des études montrent que le risque suicidaire est augmenté chez le patient dépendant ainsi que chez le patient bipolaire et probablement encore plus chez les patients affectés par ces deux troubles [150].

III.5.3. Les troubles psychotiques

Un trouble psychotique induit par l'usage d'une substance se traduit par des éléments délirants et hallucinatoires. Il survient suite à la consommation de la substance ou lors du sevrage et dans un délai d'un mois maximum. Les liens entre consommation de cocaïne et psychoses sont difficiles à mettre en évidence. Les premiers cas d'hallucinations après consommation de cocaïne ont été publiés dans Science en 1889 [29]. Les signes de psychoses suite à un usage aigu de cocaïne ne sont pas rares. Cependant, dans une étude portant sur de jeunes consommateurs de cocaïne, seuls 5% d'entre eux avaient une psychose secondaire à cet usage [60].

En général, les troubles psychotiques aigus débutent quelques heures après la prise de cocaïne et se corrigent environ 24 heures après l'arrêt de la consommation. Les signes les plus souvent rencontrés sont des délires paranoïaques hallucinatoires avec le sentiment d'être suivi par la police. Mais, certaines études ont retrouvé au cours d'un usage chronique des éléments paranoïaques avec pour thème principal un sentiment de persécution suite à la consommation de cocaïne. Les hallucinations sont principalement auditives et visuelles, très rarement tactiles et encore moins olfactives.

Des prises répétées de stimulants comme la cocaïne pourraient favoriser l'apparition de troubles psychotiques voire d'une schizophrénie chez les patients les plus vulnérables. Mais, dans l'état actuel des connaissances, on ne peut affirmer un lien direct de causalité entre la consommation de cocaïne et le développement d'une schizophrénie. Les facteurs augmentant le risque de développer une psychose sous cocaïne seraient l'âge de début de la consommation, la sévérité et la durée de l'usage, la vulnérabilité familiale à la psychose ainsi que des facteurs de personnalité.

La prévalence de la consommation de cocaïne chez les individus psychotiques et schizophrènes est très variable selon les études (de 15 à 70%) [124]. Dans une étude, Ringen et al. [124] ont comparé 148 patients atteints de schizophrénie ou de troubles bipolaires stabilisés à 329 habitants d'Oslo. Les patients schizophrènes ou bipolaires avaient une consommation vie entière très nettement supérieure aux habitants d'Oslo. Mais on a retrouvé peu de différences dans l'usage à court ou moyen terme. Cependant, c'est plutôt l'environnement qui aurait une influence dans la consommation de cocaïne. En outre, au cours des grandes « épidémies » de consommation de cocaïne notamment, il n'a pas été observé un retentissement au niveau de la prévalence de la schizophrénie dans la population générale.

Chez les patients schizophrènes, le ressenti des situations, des personnes et des lieux est souvent négatif, menaçant et sinistre, pouvant conduire plus facilement vers la consommation de substances. En effet, l'affectivité négative et le neuroticisme sont des traits de la personnalité qui ont été largement corrélés à la sévérité de la dépendance aux substances. De plus, les patients schizophrènes sont atteints d'impulsivité et de désinhibition, menant à une mauvaise gestion des situations difficiles et pouvant également entraîner plus facilement la consommation d'alcool et de substances comme la cocaïne [36]. Cette consommation serait une sorte de réaction réflexe à ces situations.

Comme pour tous les patients co-morbides, les consommations de substances ont des conséquences délétères entraînant une difficulté de prise en charge et de suivi des soins, mais ces hypothèses donnent des axes de recherches pour améliorer la prise en charge des patients atteints de schizophrénie ayant une dépendance aux substances psycho-actives comme la cocaïne.

III.5.4. Les troubles anxieux

Les troubles anxieux constituent la deuxième co-morbidité la plus souvent observée parmi les consommateurs de cocaïne. Dans l'étude NESARC, parmi les patients abuseurs de cocaïne, 23,7% développaient un trouble anxieux quelconque dont 8,1% un trouble anxieux généralisé, 11,8% une phobie spécifique, 8,6% une phobie sociale et 7,5% un trouble panique sans agoraphobie. Ces chiffres augmentent encore chez les patients dépendants à la cocaïne. En effet, 45% d'entre eux avaient un trouble anxieux quelconque dont 14,7% un trouble

anxieux généralisé, 23,4% une phobie spécifique, 15,6% une phobie sociale et 17,1% un trouble panique sans agoraphobie. Les co-morbidités anxio-dépressives sont très fréquentes chez les consommateurs de cocaïne et l'association d'une pathologie anxieuse multiplie le risque de consommer de la cocaïne.

Dans l'autre sens, chez les patients atteints d'un trouble anxieux, il a été observé une faible prévalence de la consommation de cocaïne de l'ordre de 5,4% (2,7% d'abus et 2,7% de dépendance) [33].

La consommation d'une substance stimulante dans le cadre d'un trouble anxieux peut paraître paradoxale à première vue. Mais on peut trouver plusieurs explications possibles. D'abord, la présence de signes d'anxiété pourrait augmenter les envies de consommer des substances en particulier stimulantes comme la cocaïne. Certains auteurs pensent que la cocaïne qui aurait un effet similaire aux antidépresseurs en augmentant les taux de dopamine et de sérotonine soulagerait les signes d'angoisse. Par ailleurs, dans certains troubles anxieux, il existe un risque de développer une dépression et la consommation de cocaïne surviendrait secondairement pour soulager ces signes de dépression malgré l'anxiété.

Chez les patients ayant une co-morbidité anxieuse, le risque de consommer de la cocaïne varie beaucoup suivant le trouble, le risque le plus fort étant associé à la phobie simple. Parmi les troubles anxieux, le Syndrome de Stress Post-Traumatique (SSPT) mérite une attention particulière. En effet, des études ont montré des prévalences importantes chez les patients dépendants à la cocaïne avec un risque accru de rechute de consommation corrélé au sexe (les femmes sont plus vulnérables) et à l'importance des traumatismes ayant provoqué le SSPT. Par exemple, Hyman et al. ont observé la sévérité des traumatismes subis dans l'enfance par rapport à la perception du stress et à la gestion de ce stress. Les personnes ayant subi les maltraitances les plus importantes auraient tendance à gérer le stress par des stratégies d'évitement, telles que la consommation de substances [64].

Ceci est très important dans la prise en charge thérapeutique des patients. En effet, sur une étude menée par Lejuez et al. [80] portant sur 182 patients participant à un programme de soins résidentiel, 25,3% ont quitté le programme avant le terme. Les facteurs de départ anticipé étaient le plus souvent un syndrome dépressif et l'absence d'une contrainte de soins par la justice. En outre, une plus importante sensibilité à l'anxiété, notamment sociale, était observée chez les patients ayant quitté les soins avant le terme de leur contrat.

La forte prévalence des troubles anxieux observée chez les patients consommateurs de cocaïne, associée à l'impact potentiel sur l'évolution de la maladie, oblige à diagnostiquer un trouble anxieux et à instaurer une prise en charge spécifique du patient cocaïnomane. Une attention particulière devrait être portée au SSPT et notamment l'identification de violences dans l'enfance afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique ainsi que l'observance du traitement. Enfin, l'association d'une autre pathologie psychiatrique à un trouble anxieux constitue un facteur très péjoratif augmentant considérablement la difficulté de la prise en charge du patient.

III.5.5. Les troubles de la personnalité

Plusieurs études montrent une étroite association entre la dépendance aux substances et les troubles de la personnalité. Ainsi, dans un échantillon d'une population générale (n = 10 641), une étude australienne a observé une prévalence de 6,5% de troubles de la personnalité avec une forte association aux troubles liés à la consommation de substances [68]. Une autre étude menée par Grant et al. [52] montre une prévalence de 14,8% de troubles de la personnalité dans une population générale américaine. Cette prévalence est multipliée par trois chez les individus ayant une dépendance à une substance. Les principaux troubles de la personnalité retrouvés étant la personnalité paranoïde (4,41%) et antisociale (3,63%). Une autre étude a retrouvé une prévalence de la personnalité *borderline* de 5,9% et parmi les personnes ayant un trouble lié aux substances dans l'année, 32,1% étaient *borderline* (26,5% chez les abuseurs et 45,8% chez les dépendants).

Les différences de prévalence observées dans les études illustrent les difficultés à analyser les résultats des différentes études. Mais, l'écart observé entre les deux populations serait plutôt dû à la méthode utilisée pour diagnostiquer les troubles de la personnalité qu'à une réelle différence de prévalence.

Pour expliquer le lien étroit existant entre la dépendance aux substances et les troubles de la personnalité, plusieurs hypothèses ont été suggérées. Comme dans toutes les pathologies psychiatriques, l'hypothèse de l'automédication a été évoquée mais il ne semble pas exister de preuves en faveur de cette hypothèse chez les patients souffrants de troubles de la personnalité. Par contre l'hypothèse d'une régulation des affectivités par la consommation de substance a

retenu une attention plus particulière. En effet, les personnalités *borderline* souffrent d'une hyper-émotivité et d'une sensibilité particulière aux émotions négatives qui est un trait fréquemment retrouvé chez les personnes ayant des troubles liés à la consommation de substances et notamment chez les consommateurs de cocaïne.

Un autre trait fréquemment associé à la consommation de substance et notamment d'alcool et de cocaïne retrouvé chez les individus *borderline* est l'impulsivité et la désinhibition.

Ainsi, chez un individu ayant une importante sensibilité au stress et aux événements négatifs, associée à une grande impulsivité, et des difficultés à gérer des situations difficiles, la consommation de substance serait la solution immédiate choisie.

En résumé, il existe une prévalence importante mais variable de troubles de la personnalité chez les patients consommateurs de cocaïne, notamment chez les personnes antisociales et *borderline*. Cependant, le pronostic addictologique pour ces patients ne semble pas réellement différent des autres patients.

III.5.6. Les troubles d'hyperactivité avec déficit de l'attention (THDA)

Il existe une forte prévalence de THDA chez les individus dépendants à la cocaïne. Les THDA ont des conséquences importantes du point de vue de la prise en charge thérapeutique du patient mais également du point de vue du pronostic.

Arias et al. ont trouvé une prévalence de 5,22% de THDA chez 1761 patients dépendant aux opiacés ou à la cocaïne contre 0,85% chez une population sans dépendance [3]. Ils ont également mis en évidence un plus grand nombre de co-morbidités chez ces patients. Les co-morbidités les plus souvent rencontrées chez les patients atteints de THDA étaient les troubles graves de la personnalité (type antisociale), la maladie bipolaire de type I et le SSPT. Parmi ces patients THDA, environ 50% avaient des idées suicidaires et 20% avaient déjà fait une tentative de suicide.

C'est pourquoi l'impact des THDA sur le traitement des patients consommateurs de cocaïne est important. Une étude a montré que parmi les patients ayant un THDA, aucun n'est arrivé au terme de la prise en charge et, comparé à d'autres patients consommateurs de cocaïne avec ou sans autre co-morbidité psychiatrique, ce sont les plus rapides à abandonner

les soins avant le terme [83].

Les THDA constituent une co-morbidité fréquente chez les patients atteints de troubles de la consommation de cocaïne mais il existe peu d'études concernant cette population. En résumé, le THDA est associé à un âge de consommation de cocaïne plus précoce et semblerait avoir un impact péjoratif sur l'observance des soins. De plus, les cocaïnomanes qui en sont atteints auraient tendance à poursuivre leur consommation malgré la prise en charge thérapeutique.

III.6. Les complications physiques de la consommation de cocaïne

De par les effets sympathomimétiques, noradrénergiques et dopaminergiques de la cocaïne, les feuilles d'*Erythroxylum coca* sont exploitées depuis des millénaires. Les effets anesthésiants et vasoconstricteurs furent employés médicalement, il y a une centaine d'années, notamment en chirurgie ophtalmique et ORL.

Les complications physiques observées lors d'une intoxication à la cocaïne sont en fait « une exagération » des effets cliniques de la cocaïne. Elles sont dominées par les complications cardiovasculaires et neurologiques centrales de par leur gravité et leur morbidité (troubles du rythme, dysfonction ventriculaire gauche, infarctus, ischémie myocardique, état de mal convulsif et accidents vasculaires cérébraux) et par les complications ORL (nécrose et perforation de la cloison nasale) très fréquentes en cas d'intoxication chronique.

III.6.1. Complexité et hétérogénéité des complications

- Variabilité pharmacocinétique en fonction des voies d'administration choisies :
 - bonne absorption par voie nasale qui est la plus fréquente, mais une partie de la cocaïne *sniffée* étant métabolisée au niveau hépatique, seule une partie arrive au niveau des cibles cérébrales ; en outre la vasoconstriction locale de la muqueuse nasale finit par entraîner une diminution de

l'absorption ;

- les effets sont très rapides par voie intraveineuse (*flash*) ;
- mais ils sont encore plus rapides et brutaux par voie pulmonaire, quand la cocaïne est fumée et préparée avec du bicarbonate ou de l'ammoniac.

▪ Variabilité des toxicités dues aux produits de coupe et aux impuretés :

- les produits les plus souvent utilisés pour le coupage de la cocaïne sont le lactose, le mannitol, l'inositol, le glucose, la lidocaïne, la tétracaïne, la procaïne, la benzocaïne mais encore le talc ou la quinine [72].

▪ Variabilité des complications dues aux poly-consommations :

- l'abus isolé de cocaïne reste rare aux Etats-Unis et en Europe ;
- la consommation d'alcool associée à la cocaïne entraîne la formation du coca-éthylène, un métabolite dont la demi-vie est plus longue que celle de la cocaïne et dont les toxicités hépatique aiguë et cardiaque chronique seraient supérieures à celles de la cocaïne [101];
- on retrouve largement un usage associé d'opiacés, benzodiazépines ou de cannabis, souvent pour réduire les désagréments de la « descente » ou l'usage de médicaments vasodilatateurs comme le Viagra® ou le Cialis® pour éviter les effets périphériques induits par la vasoconstriction de la cocaïne.

▪ Variabilité des complications infectieuses :

- les risques d'infections virales (VHB/VHC) et rétrovirales (VIH) sont dus au partage du matériel d'injection, de sniff ou de celui pour fumer pour le VHC ;
- les risques d'infections bactériennes chez les injecteurs de cocaïne sont élevés (abcès locaux, endocardites, septicémies, pneumopathies etc.) d'autant plus que les injections doivent se répéter de plus en plus souvent (injections compulsives) ce qui entraîne une diminution des précautions d'hygiène.

- les modifications neuro-comportementales peuvent conduire à des rapports sexuels non protégés entraînant des risques d'infections sexuellement transmissibles comme le VIH, le HPV ou la syphilis notamment. De plus, des besoins financiers conduisent parfois à la prostitution.
- Variabilité des risques selon le terrain :
 - des risques pour le fœtus et la femme enceinte ainsi que les risques chez le nouveau-né d'une mère dépendante à la cocaïne ;
 - des risques de bronchospasmes sévères et de mal asthmatique chez les consommateurs de crack et de freebase fumé ayant une hyperréactivité bronchique ;
 - des risques d'hyperthermie maligne, de rhabdomyolyse, d'insuffisance rénale aiguë, de crises convulsives, d'infarctus rénaux ainsi que des cas d'ischémies musculaires.
- Variabilité des conséquences selon la vie quotidienne et sociale :
 - dénutrition, carences vitaminiques et anémies sévères ;
 - accidents de la voie publique ;
 - chutes ;
 - actes auto- ou hétéro-agressifs (automutilations, suicides, homicides etc.) notamment dans les cas d'hallucinations induites par la consommation de cocaïne.

Ainsi, cette grande variabilité des complications cliniques rend difficiles l'identification des intoxications aiguës à la cocaïne, le suivi épidémiologique ainsi que l'élaboration des conduites à tenir. Le seul moyen d'améliorer les connaissances diagnostiques ainsi que les conduites thérapeutiques serait d'évoquer systématiquement un abus ou une dépendance à la cocaïne au cours de symptomatologie cardiologique et neurovasculaire chez les adolescents et les jeunes adultes, et également de rechercher systématiquement chez ces patients de la cocaïne dans les urines.

On peut illustrer l'importance et la nécessité d'une précision diagnostique à travers un exemple : le risque lié aux prescriptions de bêtabloquants. En effet, en cas de tachycardie ou d'hypertension artérielle chez un consommateur de cocaïne, les bêtabloquants doivent être évités car ils augmentent la vasoconstriction, diminuent le débit coronaire et accroissent la mortalité [62].

III.6.2. Les complications cardiovasculaires

Nombreuses et polymorphes, elles font en grande partie la gravité des complications somatiques qu'induit la cocaïne. La douleur thoracique, symptôme de consultation le plus fréquent, constitue un motif d'hospitalisation une fois sur deux aux Etats-Unis [62]. Elle survient la plupart du temps dans l'heure qui suit la prise de cocaïne mais elle peut parfois apparaître jusqu'à 24 ou 48 heures après la dernière prise. Elle est souvent associée à des palpitations et/ou à des difficultés respiratoires.

Tout accident cardiaque chez un sujet jeune qui n'a pas d'antécédent cardiologique doit faire évoquer une consommation de cocaïne.

- Cardiopathies ischémiques :

La consommation de cocaïne entraîne d'une part une augmentation des besoins en oxygène (O₂) en provoquant une tachycardie ainsi qu'une augmentation de la pression artérielle et un effet inotrope positif par action alpha-adrénergique et, d'autre part une réduction des apports en oxygène à cause de la vasoconstriction artérielle épicaudique.

Ce déséquilibre entre besoins et apports explique le risque d'ischémie myocardique. Ce risque est encore plus important s'il existe des facteurs de risques associés comme des lésions athéromateuses pré-existantes, une insuffisance respiratoire, une forte consommation de tabac, la prise concomitante de bêtabloquants etc.

Les examens de référence pour le diagnostic de l'ischémie cardiaque sont l'échographie cardiaque trans-thoracique et surtout la coronarographie en urgence. Le dosage de la troponine I peut également s'avérer utile mais les dosages de créatine kinase et de myoglobine sont la plupart du temps difficilement interprétables en raison de l'agitation psycho-motrice et de la rhabdomyolyse souvent associée.

- Troubles du rythme et de la conduction :

La consommation de cocaïne peut conduire à de multiples troubles du rythme et de la conduction auriculo-ventriculaire. L'action sympathomimétique, l'inhibition vagale, le blocage des canaux sodiques et l'augmentation intracellulaire de calcium sont les effets de la cocaïne qui peuvent être responsables de ces pathologies.

- Dysfonction ventriculaire gauche :

Une consommation chronique de cocaïne favorise le développement d'une hypertrophie ventriculaire gauche avec une importante diminution de la fonction systolique et de la fraction d'éjection [16]. On a également observé des cardiomyopathies dilatées, souvent favorisées par une alcool-dépendance associée, réversibles à l'arrêt des consommations. Leur mécanisme n'est pas encore élucidé mais reposerait soit sur des ischémies répétées, soit sur des altérations de productions endothéliales de cytokines, soit sur une nécrose des bandes de contraction.

- Endocardites :

Une importante prévalence d'endocardite est observée chez les consommateurs chroniques de cocaïne. La cocaïne provoque une tachycardie et une hypertension artérielle qui vont induire des atteintes valvulaires et favoriser le dépôt des impuretés sniffées avec la substance psycho-active. L'endocardite peut également faire suite à une infection par des germes introduits dans la circulation sanguine au moment de l'injection de la drogue [180].

- Dissection aortique :

Aux Etats-Unis, la consommation de cocaïne "base/crack" pourrait être responsable de plus de 35 % des cas de dissection aortique aiguë. C'est ce qu'a conclu une étude américaine en examinant les caractéristiques des patients hospitalisés pour dissection aortique dans un hôpital urbain.

Le Dr Priscilla Hsue, cardiologue au San Francisco General Hospital, explique que dans un contexte urbain, la dissection aortique devrait être évoquée chez des patients relativement jeunes arrivant aux urgences avec une douleur thoracique sévère, en particulier s'ils ont d'autres facteurs de risque comme l'hypertension artérielle ou le tabagisme.

Hsue et ses confrères du San Francisco General Hospital ont étudié les dossiers

médicaux de patients répondant au diagnostic de dissection aortique aiguë de 1981 à 2001. Parmi les 38 cas retrouvés, 14 étaient liés à la prise de cocaïne (soit 37%). Treize cas étaient relatifs à la consommation de cocaïne « fumée » (*crack, freebase*) et un à de la cocaïne en poudre « sniffée ». L'intervalle entre les prises de cocaïne et l'apparition des symptômes était en moyenne de 12 heures.

Dans ce groupe de dissections aortiques, les consommateurs de cocaïne étaient en moyenne plutôt jeunes (41 ans) et fumaient tous du tabac. Il convient également de préciser que 79 % des consommateurs de cocaïne souffraient d'une hypertension artérielle et 71 % présentaient une hypertrophie ventriculaire gauche documentée. Enfin, 29 % des consommateurs de cocaïne sont décédés à l'hôpital, ce qui correspond à un pourcentage quasiment doublé par rapport à celui des non consommateurs.

Dans leur conclusion, Hsue et al. expliquent que ce risque de dissection aortique chez les consommateurs de crack est probablement la conséquence d'une hypertension sévère transitoire et de la libération de catécholamines [159].

Ainsi, le diagnostic de dissection aortique doit être systématiquement évoqué en cas de douleurs thoraciques chez un individu consommateur de cocaïne.

- Anévrismes coronaires :

C'est en 2005 que Satran et coll. [131] ont mis en évidence un lien étroit entre la consommation de cocaïne et les anévrismes des artères coronaires. Leurs études portaient sur les coronarographies de 112 patients consommateurs de cocaïne. 30% présentaient ces anévrismes contre 7% pour le groupe contrôle. On peut donc penser qu'un usage répété de cocaïne peut favoriser l'apparition d'anévrismes des artères coronaires ainsi qu'un développement accéléré de lésions athéromateuses, les anévrismes coronaires étant fortement liés à l'athérosclérose.

III.6.3. Les complications neurologiques

Elles sont responsables, avec les complications cardiaques, de toute la dangerosité liée à la consommation de cocaïne. La cocaïne entraîne des effets neurologiques brutaux du fait de sa forte liposolubilité. Cette propriété lui assure ainsi une rapide diffusion dans le système

nerveux central. La vasoconstriction, l'hypertension artérielle, ainsi que les effets adrénergiques et dopaminergiques vont, en favorisant les vasospasmes cérébraux, participer aux complications neurologiques.

Les manifestations les plus fréquentes sont d'abord des céphalées associées à des nausées et à des douleurs thoraciques puis on retrouve les convulsions et les états de mal convulsifs en raison de l'abaissement du seuil épileptogène par la cocaïne.

On a également observé des cas d'accidents vasculaires cérébraux, notamment chez des fumeurs de crack [84]. Ils peuvent être d'origine ischémique, carotidienne ou vertébro-basilaire, par vasospasme mais ils peuvent également être hémorragiques (cérébraux et méningés) par rupture vasculaire d'une malformation artérielle ou artérioveineuse cérébrale facilitée par les poussées hypertensives induites par la cocaïne. La survenue d'un accident vasculaire cérébral chez un individu jeune doit systématiquement faire rechercher une consommation de cocaïne.

Enfin, on peut voir survenir des vascularites, avec un tableau clinique sévère, associant des convulsions et une atteinte de plusieurs territoires vasculaires [7].

III.6.4. Les complications respiratoires

Les manifestations et complications respiratoires se sont multipliées avec le développement du crack et de la *freebase*. Elles restent cependant rares concernant les autres voies d'administration de la cocaïne.

Au minimum, on observe une toux quasi constante, des sibilants une fois sur deux et des hémoptysies dans 10 à 20% des cas. Mais tout l'arbre respiratoire est menacé lorsque l'on fume du crack ou de la *freebase*.

La combustion élevée peut provoquer des sténoses réactionnelles en brûlant les muqueuses trachéale et bronchique [57].

Des crises asthmatiques peuvent apparaître en raison d'une hyper-réactivité bronchique déclenchée par le crack, les impuretés et les cendres. Les alvéoles peuvent également être atteintes par les plus fines particules de cocaïne base entraînant notamment des pneumopathies interstitielles [57].

La cocaïne base peut aussi provoquer des pneumothorax et des pneumo-médiastins en raison des grandes variations de pression alvéolaire dues aux techniques d'inhalation à glotte fermée et au réflexe de toux [57].

Une dépendance au crack et à la *freebase* peut induire des hypertensions artérielles pulmonaires et des fibro-granulomatoses pulmonaires irréversibles [139].

Enfin, la consommation de cocaïne expose également à des complications respiratoires indirectes comme la tuberculose (liées aux conditions de vie précaire et à une éventuelle immunodépression en cas d'infection par le VIH) et des pneumopathies bactériennes (staphylocoques, streptocoques, pneumocoques) dont le développement est favorisée par l'utilisation de la voie intraveineuse.

III.6.5. Les complications ORL

Elles sont systématiques chez les consommateurs de cocaïne « sniffée ». Par cette voie, la cocaïne provoque une violente vasoconstriction locale et les cristaux de cocaïne entraînent des micro-traumatismes responsables de lésions de la cloison nasale conduisant en quelques prises à des saignements, puis en quelques semaines à des ulcérations puis à des nécroses. Pour atténuer l'inflammation et les douleurs, les consommateurs de cocaïne « sniffée » pratiquent des rinçages à l'eau salée, appliquent de la glycérine ou de la vaseline. Mais ces remèdes sont bien souvent insuffisants. Et si les prises nasales persistent, on peut observer des signes bien plus graves avec une destruction du cartilage nasal, des sinusites maxillaires, ethmoïdales et frontales. Le seul traitement possible étant la chirurgie réparatrice associée à une antibiothérapie et évidemment à un arrêt de la consommation de cocaïne, au moins par cette voie d'administration...

Par ailleurs, le partage des pailles et des billets roulés, utilisés pour la consommation intra-nasale de cocaïne, peut conduire à un risque de contamination virale et notamment à l'hépatite C.

III.6.6. Les autres complications physiques

Pour l'usage par voie intraveineuse, des réactions dermatologiques peuvent survenir avec du prurit pouvant conduire à des effractions cutanées importantes et à un risque de surinfection bactérienne.

Les modifications neuro-comportementales induites par la prise de cocaïne peuvent conduire à des comportements risqués (accident de voiture ou de la voie publique, violences, homicides, chutes, suicides, rapports sexuels non protégés etc.).

La toxicité hépatique de la cocaïne est fréquente et modérée sauf en cas de co-addiction à l'alcool et aux autres inducteurs du cytochrome P450 (certains médicaments) où elle peut s'avérer plus grave avec une élévation importante des transaminases. Cependant, il existe un risque important d'hépatites (B, C et D) en cas de partage du matériel d'injection pour la voie intraveineuse. Le risque est plus modéré pour les autres voies d'injection mais il existe aussi.

III.6.7. Les overdoses et les décès liés à la cocaïne

Il existe de nombreux mécanismes à l'origine d'une overdose et ce, quelque soit la voie d'administration. Cependant, une étude menée par Anne Pottieger et coll. [120], en 1992, portant sur environ 700 usagers de cocaïne de la ville de Miami en Floride, établissait une dangerosité supérieure pour les voies intraveineuse et intranasale que pour la voie pulmonaire.

Les principales causes de décès sont :

- l'infarctus du myocarde et ses complications : en effet, la cocaïne augmentant la fréquence cardiaque ainsi que la tension artérielle et les besoins en oxygène, une insuffisance coronarienne peut survenir chez un individu jeune sans antécédent cardiaque ou coronaire.
- les graves troubles du rythme tels que des torsades de pointe ou des fibrillations auriculaire et ventriculaire qui surviennent d'autant plus qu'il existe une hypokaliémie (que peut induire une diarrhée sévère, une anorexie ou la prise de diurétique hypokaliémiant) ou un allongement de

l'espace QT consécutif à la prise de neuroleptiques ou d'antipaludéens de synthèse.

- les AVC liés à une augmentation parfois brutale de la pression sanguine pouvant entraîner des hémorragies cérébrales, la plupart du temps fatales. Le risque d'AVC est aggravé en cas d'antécédent d'anévrisme ou d'angiome cérébral.
- les convulsions qui peuvent s'avérer mortelles dans le cas d'un état de mal épileptique ou si elles surviennent au mauvais moment (conduite de véhicule ou traversée de rue notamment).
- les complications respiratoires comme des œdèmes ou des hémorragies alvéolaires, parfois associés à des bronchospasmes, ainsi que des pneumothorax ou des pneumo-mediastins qui peuvent s'avérer fatals.
- l'insuffisance rénale aiguë liée à un infarctus rénal ou à une rhabdomyolyse.
- une rupture accidentelle de sachets de cocaïne dissimulés dans le tube digestif des passeurs de cocaïne clandestins entraînant une hypertension artérielle sévère, une hyperthermie maligne et une occlusion intestinale par nécrose mésentérique [28].
- un déficit en pseudo-cholinestérases (enzymes métabolisant la cocaïne et permettant son élimination), responsables de décès après des consommations de très faibles doses de cocaïne (environ 20 mg).

III.7. Les conséquences de la consommation de cocaïne pendant la grossesse

Avec le développement de la consommation de cocaïne en Europe et aux Etats-Unis, de nombreuses études ont été consacrées aux conséquences péri-natales de la consommation de cocaïne pendant la grossesse.

Les premiers résultats étaient très alarmistes avec de graves conséquences obstétricales, néonatales et développementales [8]. Les études suivantes, portant sur un échantillonnage

abondant, rapportent des résultats moins pessimistes mais l'exposition fœtale à la cocaïne semble bien augmenter les complications obstétricales et développementales de l'enfant.

Cependant, comme pour toute autre substance psycho-active, il est difficile d'imputer ce qui est directement lié à la consommation de cocaïne étant donné qu'elle est le plus souvent associée d'une part à la prise d'autres produits comme l'alcool, ayant des conséquences très graves pour le fœtus, ou le tabac notamment, et d'autre part, à des conditions de vie très précaires où le suivi de la grossesse est le plus souvent médiocre voire inexistant.

III.7.1. Epidémiologie de la consommation de cocaïne chez la femme enceinte

Il est difficile de déterminer la prévalence exacte de la consommation de cocaïne au cours de la grossesse. Les techniques employées sont nombreuses, parmi lesquelles on peut citer l'interrogatoire de la patiente, la recherche de cocaïne ou de ses métabolites dans les urines de la mère ou du nouveau-né, dans le méconium et plus récemment dans les cheveux de la mère et même parfois du nouveau-né. Ces études sont réalisées seules ou de manière combinée à des moments variables de la grossesse et après l'accouchement. L'interrogatoire semble sous-estimer la consommation de cocaïne, les femmes préférant parfois ne pas l'avouer. Les dépistages dans les urines, ne permettant de détecter qu'une consommation récente de cocaïne (trois à cinq jours), peuvent s'avérer négatifs. D'autant plus, qu'en fin de grossesse, les femmes ont tendance à diminuer leur consommation. L'analyse du méconium constitue un bon marqueur de la consommation de cocaïne au cours de la deuxième partie de la grossesse et le dépistage dans les cheveux de la mère semble être très fiable car la cocaïne et son métabolite y sont très stables.

En fonction des populations étudiées et des techniques de dépistage utilisées, on trouve de grandes variations de prévalence. Ainsi, une étude à la Nouvelle Orléans, réalisée en 2005, montre la présence de cocaïne dans 3,1% des échantillons d'urines de femmes enceintes. A Sao Paulo, au Brésil, une étude menée sur 1000 adolescentes âgées de 11 à 19 ans, a mis en évidence un dépistage positif de cocaïne dans les cheveux pour 2% d'entre elles [96]. En Europe, une étude menée au Royaume-Uni montre une prévalence de 1,1% et une autre à Barcelone retrouve une prévalence de 0,8% dans les urines.

III.7.2. Les conséquences sur la grossesse

III.7.2.1. Complications obstétricales

On observe une modification du métabolisme de la cocaïne pendant la grossesse. En effet, l'activité de la cholinestérase plasmatique étant diminuée, la métabolisation de la cocaïne en composés non actifs est réduite, et la métabolisation en norcocaïne, un composé actif, est augmentée [26].

Les propriétés chimiques de la cocaïne et son bas poids moléculaire lui permettent un passage transplacentaire rapide, par simple diffusion. La mère et le fœtus peuvent ainsi être exposés à des concentrations importantes de cocaïne et de norcocaïne. La survenue de complications dépend de la dose consommée, de la fréquence et de la durée de consommation ainsi que des consommations associées (alcool, tabac, etc.).

De nombreuses études, portant sur des modèles animaux, ont permis d'élaborer quelques hypothèses sur le mécanisme de toxicité de la cocaïne au cours de la grossesse. La cocaïne entraîne une inhibition de la recapture de norépinéphrine, ce qui provoque une vasoconstriction placentaire avec une diminution du flux sanguin utérin et placentaire, pouvant conduire à une insuffisance utéro-placentaire, une hypoxie, une acidose et une détresse fœtale. La cocaïne peut également provoquer une vasoconstriction fœtale, par un effet direct. En outre, la cocaïne augmente la contractilité du muscle utérin par des mécanismes encore mal connus, mais qui seraient multiples : stimulation des récepteurs α -adrénergiques du myomètre par augmentation des catécholamines circulantes, inhibition de la liaison aux récepteurs β -adrénergiques, altération de la production de prostaglandines [98]...

Une consommation de cocaïne au premier trimestre de la grossesse augmente le risque de développer une fausse-couche de manière indépendante des autres facteurs de risque (alcool, tabac etc.).

Un risque augmenté de placenta prævia a également été décrit mais il n'apparaît pas clairement que la cocaïne soit un facteur de risque indépendant notamment du tabac.

On observe aussi une augmentation de l'incidence d'hématomes rétroplacentaires en raison de l'hypertension et de l'augmentation de la contractilité utérine induite par la cocaïne. Ces hématomes rétroplacentaires sont susceptibles d'être responsables d'avortements.

De très nombreuses études ont mis en évidence une incidence importante de la prématurité chez les femmes enceintes consommatrices de cocaïne, d'autant plus que celles-ci en consomment pendant le dernier trimestre de la grossesse. Cependant, on ne peut affirmer que l'usage de cocaïne est un facteur de risque indépendant des autres (consommation d'autres substances, grande précarité, mauvais suivi de grossesse etc.). Par ailleurs, d'autres études menées sur des femmes enceintes consommatrices de cocaïne, recevant des soins appropriés et un suivi correct de la grossesse, ne montrent pas d'augmentation de la prématurité, ce qui suggère qu'avec une bonne prévention et une prise en charge adéquate, les femmes peuvent devenir abstinentes après le premier trimestre [8].

Enfin, quelques cas de ruptures utérines et de ruptures hépatiques ont été relevés chez des femmes enceintes consommatrices de crack.

III.7.2.2. Complications cardiovasculaires

Les mécanismes conduisant à une augmentation de la toxicité cardiovasculaire de la cocaïne ne sont pas encore clairement découverts. Cependant, des études portant sur le modèle animal ont permis d'avancer des mécanismes de toxicité : la progestérone augmenterait le métabolisme de la cocaïne en norcocaïne et augmenterait la sensibilité des récepteurs α -adrénergiques, provoquant ainsi chez la femme enceinte tachycardie, hypertension artérielle et infarctus myocardique. Ces complications nécessitent une prise en charge particulière, notamment anesthésique, avec un interrogatoire systématique à propos de la consommation de substances psycho-actives pendant la grossesse, associé si possible à un dépistage biologique adapté.

III.7.3. Les conséquences sur le nouveau-né

Toutes les études portant sur de grands effectifs indiquent qu'une exposition prénatale à la cocaïne est associée à une baisse de l'âge gestationnel, à une augmentation du taux de retard de croissance intra-utérin et à une diminution du poids moyen de naissance, de la taille de naissance et du périmètre crânien de naissance. Une étude menée par Hulse et coll. [63] a démontré que cette diminution des mensurations de naissance est dépendante des doses de

cocaïne consommées. D'autres études ont montré que cette diminution était plus intense en cas de consommation de crack et en cas de poly-consommations.

L'état du nouveau-né à la naissance semble peu perturbé, avec un besoin légèrement augmenté de gestes de réanimation en salle de naissance. Globalement, une exposition prénatale à la cocaïne est associée à une plus grande fréquence de pathologies néonatales (infections, maladies sexuellement transmissibles, maladies de la prématurité) mais celles-ci semblent plus liées à la prématurité et au petit poids de naissance.

La présence d'un syndrome de sevrage néonatal est contestée. En effet, après une exposition prénatale à la cocaïne, environ 30% des nouveau-nés présentent un état transitoire d'hyperactivité, d'hypervigilance, d'hyper-succion etc. évoquant plutôt un syndrome d'imprégnation. Ces anomalies sont nettement moins intenses qu'après une exposition aux opiacés et ne nécessitent, en général, pas de traitement médicamenteux spécifique, sauf dans les cas de poly-consommations notamment aux opiacés.

Des cas de malformations au cours d'une exposition prénatale à la cocaïne ont été rapportés : anomalies cérébrales, génito-urinaires, digestives et des extrémités conduisant à des amputations de membres. Cependant, il ne semble pas s'agir d'anomalies de l'organogenèse mais plutôt de lésions ischémiques par vasoconstriction. Les faits sont réels mais semblent rares. Les lésions les moins rares observées chez des prématurés ayant été exposés à la cocaïne par rapport à des prématurés non exposés sont des hémorragies et des kystes sous-épendymaires.

III.7.4. L'allaitement maternel

Il semblerait que la cocaïne passe facilement dans le lait maternel, en raison de sa forte liposolubilité. Cependant, il n'existe pas de donnée scientifique permettant d'affirmer qu'il est dangereux pour un nouveau-né d'être allaité par une mère consommant de la cocaïne. La seule recommandation officielle émanant de l'Académie américaine de Pédiatrie et datant de 1994 [31] contre-indique l'allaitement maternel en cas de consommation de cocaïne. Malgré un très probable grand nombre de nouveau-nés allaités dans ce contexte, cette recommandation ne repose que sur un cas publié [27]. Ce cas décrit une intoxication à la cocaïne chez un nourrisson de 14 jours allaité par une mère consommant de la cocaïne ; on

retrouvait tachycardie, tachypnée, hypertension artérielle, hyperexcitabilité et trémulations mais ce tableau clinique a été résolutif en 48 heures. Le dépistage de cocaïne et de benzoylecgonine dans le lait maternel était positif jusqu'à 36 heures après la dernière prise, ainsi que le dépistage dans les urines du nouveau-né qui se négativait 60 heures après la dernière prise.

Une autre observation souvent citée [25] était en fait due à l'application sur le mamelon de la mère allaitante non consommatrice, d'une crème à la cocaïne ; le nourrisson, âgé de 11 jours, a convulsé pendant 2 jours avant que son état ne s'améliore rapidement.

En raison de l'absence de données récentes affirmant un risque et compte tenu du bénéfice certain de l'allaitement maternel pour impliquer ces femmes dans les soins à leur bébé et valoriser leurs compétences de mère, la prise de cocaïne pendant l'allaitement n'est pas contre-indiquée mais il est conseillé d'arrêter l'allaitement pendant les 48 heures qui suivent une prise occasionnelle de cocaïne.

III.7.5. Les effets à moyen et à long terme sur l'enfant

Certaines études avaient évoqué un risque accru de mort subite du nourrisson après une exposition prénatale à la cocaïne. On peut citer, par exemple, l'étude de Durand et coll. [38] qui avait mis en évidence une incidence de mort subite du nourrisson de l'ordre de 2,3 p. 1000 dans la population générale contre 9,3 p. 1000 après exposition prénatale à la cocaïne, mais cette étude ne tenait pas compte des autres facteurs de risque. En fait, il n'existe pas de lien significatif entre mort subite du nourrisson et exposition prénatale à la cocaïne seule. Le risque semble plutôt lié à une exposition *in utero* au tabac et au tabagisme passif post-natal [56] ainsi qu'au style de vie des femmes consommatrices de substances psycho-actives [39].

Les données actuelles montrent l'absence de troubles cognitifs sévères après exposition prénatale à la cocaïne, contrairement à l'alcool, mais elles montrent des anomalies plus subtiles des fonctions exécutives [32]. Ces troubles du développement ont été démontré sur des animaux, par des études expérimentales chez les rongeurs [2, 55] et chez les primates [85] qui montrent qu'après une exposition prénatale à la cocaïne, apparaissent des anomalies du développement du cerveau fœtal, en particulier des perturbations de la migration et de la différenciation des neurones, ainsi que dans la formation du néocortex. Ces études montrent

également l'apparition de troubles du comportement chez les animaux exposés.

Pendant la première année de vie, une méta-analyse de Franck et coll. [42] a conclu sur l'absence de conséquences d'une exposition prénatale à la cocaïne sur la croissance postnatale ainsi que sur les tests de développement. De discrètes anomalies des performances motrices ont été décrites jusqu'à 7 mois mais pas après. Cependant, le rôle du tabac dans leur survenue est discuté.

Une cohorte menée par Franck et coll. [43] comportait 3 groupes d'enfants en fonction de l'intensité de l'exposition prénatale à la cocaïne : 90 non exposés, 75 exposés à des consommations faibles et 38 exposés à des consommations fortes. L'analyse tenait compte de nombreux facteurs confondants. Un score de Bayley a été mesuré à 6, 12 et 24 mois. L'échelle de Bayley ou BSDI (Bayley Scales of Infant Development) est un test d'évaluation psychomotrice créé par Nancy Bayley en 1993. Ce test, destiné aux enfants de 0 à 42 mois, étudie plusieurs secteurs de développement : l'attention, l'orientation, les émotions et la motricité. Il n'a pas été retrouvé de corrélation entre l'intensité de l'exposition prénatale à la cocaïne et les scores mental et moteur. Par contre, l'effet bénéfique d'un environnement familial stable et d'interventions actives précoces a été démontré. D'autres cohortes ont retrouvé des résultats similaires [123]. Les auteurs insistent sur la présence de très nombreux facteurs confondants comme l'environnement familial ou institutionnel [43, 123], la dépression maternelle du post-partum [129], les effets de l'alcool sur le fœtus [32], la prématurité [134] etc.

Aux âges préscolaires, vers 4 ans, on a signalé après exposition prénatale à la cocaïne :

- une absence de troubles cognitifs francs [32] ;
- des troubles visuo-spatiaux ;
- des troubles de l'attention, une impulsivité, un comportement agressif, des difficultés d'adaptation à de nouvelles situations ;
- des troubles dans l'installation du langage.

Mais ces troubles sont très influencés par l'environnement et notamment par le niveau de stimulation des parents biologiques ou de la famille d'accueil.

A l'âge scolaire, certaines cohortes montrent qu'il n'existe pas de différence

significative de croissance en poids, taille et périmètre crânien chez des enfants exposés ou non à la cocaïne pendant la grossesse [90]. La cohorte de Boston montre que les troubles du langage qui persistaient à 6 ans, disparaissent à 9 ans et demi [12]. D'autres études ne constatent pas de différence pour le QI. Les principales différences observées, à l'âge scolaire, se trouvent au niveau du comportement avec des anomalies pouvant perturber la scolarisation : défi, opposition, troubles de l'attention avec hyperactivité et problèmes d'adaptation notamment. Ces anomalies sont surtout observées en cas d'exposition prénatale à de fortes doses et en cas de consommations simultanées d'alcool ou de tabac qui conduisent à des effets synergiques [6]. L'environnement, avec un entourage instable, est également un facteur péjoratif.

III.7.6. Risque de séparation mère-enfant

Dans une cohorte de 200 nouveau-nés exposés et de 200 témoins [112], on a observé une augmentation du taux de placement de l'enfant en relation avec une exposition prénatale à la cocaïne : 74,5% pour les nouveau-nés exposés contre 0,5% pour les témoins.

Au cours d'une étude, Minnes et coll. [95] ont observé que les facteurs de risque de séparation mère-enfant sont un mauvais suivi de la grossesse, une forte consommation de cocaïne pendant la grossesse ainsi qu'une détresse psychologique de la mère et des antécédents de maltraitance chez la mère au cours de son enfance.

Par ailleurs, les troubles du comportement observés à 6 ans semblent plus sévères chez les enfants placés que chez les enfants restés dans leur famille [87].

III.7.7. Conclusion

Les données scientifiques actuelles, qui sont basées sur l'étude de très grandes cohortes, mettent en évidence que la consommation de cocaïne chez la femme enceinte entraîne une augmentation de fréquence de certaines pathologies obstétricales et cardiovasculaires s'accompagnant d'anomalies du développement subtiles notamment des fonctions exécutives chez l'enfant.

Cependant, il est difficile de séparer ce qui est directement dû à la cocaïne de ce qui est lié aux autres consommations (alcool, tabac notamment) et surtout au style de vie de la mère et de son entourage qui semble être le facteur le plus aggravant [10].

Il est clair qu'une exposition prénatale à la cocaïne a des conséquences nettement moins inquiétantes que celles très graves de l'alcool et du tabac, mais les risques existent bien. La connaissance de ces risques doit inciter les professionnels qui suivent les grossesses (généralistes, obstétriciens, sages-femmes et anesthésistes) à documenter systématiquement, en début de grossesse, les habitudes de vie du couple et l'éventuelle consommation de cocaïne afin :

- de les informer sur le risque de complications obstétricales pédiatriques ;
- d'adapter la surveillance de la grossesse ;
- et de mettre en place ou de renforcer une prise en charge addictologique adaptée.

Enfin, il semble bien que le style de vie chaotique de la mère et de son entourage, les poly-consommations notamment d'alcool et de tabac ainsi que la précarité soient les facteurs les plus aggravants, nécessitant l'intervention d'équipes pluri-professionnelles médico-psycho-sociales.

III.8. Imagerie cérébrale

Les substances psycho-actives responsables d'une dépendance chez l'homme, entraînent une augmentation des concentrations synaptiques de dopamine au niveau du circuit de récompense [19]. Ce circuit de récompense permet l'acquisition d'un apprentissage [35]. Les phénomènes d'addiction modifient de façon pathologique les processus neuronaux qui impliquent ces voies dopaminergiques, entraînant la formation de neuroplasticités adaptatives à l'origine des mécanismes de renforcement et de dépendance aux drogues.

Il existe différentes techniques d'imagerie cérébrale permettant d'étudier *in vivo* les circuiteries neuronales impliquées dans les addictions. Ces techniques nous permettent d'étudier les modifications cérébrales anatomique, physiologique, neurochimique et cognitive

observées lors de la consommation de drogues psycho-actives. Les techniques les plus fréquemment utilisées pour explorer ces modifications cérébrales *in vivo* sont : l'imagerie par résonance magnétique (IRM), la tomographie par émission de positons (TEP) et la tomographie par émission monophotonique (TEMP).

La transmission dopaminergique a concentré une grande partie des travaux d'imagerie concernant les addictions en raison du rôle important de la dopamine dans les mécanismes de plaisir et de dépendance aux drogues. Cette transmission est étudiée en TEP ou TEMP grâce à des radiotraceurs dopaminergiques. En résumé, ces techniques consistent à administrer en intraveineux, une molécule marquée par un isotope radioactif et à suivre son cheminement dans l'organisme.

III.8.1. Imagerie cérébrale de la transmission dopaminergique

- Consommation aiguë de cocaïne et renforcement :

L'effet high de la cocaïne diffère selon les voies d'administration, mais il n'apparaîtrait qu'à partir d'un taux d'occupation de 60% du transporteur neuronal de la dopamine ou DAT par la cocaïne.

Des études réalisées avec le [¹¹C]-raclopride au niveau du taux d'occupation des récepteurs D2 de la dopamine ont mis en évidence une relation entre la libération de dopamine et l'intensité du high.

C'est l'augmentation de la dopamine extracellulaire qui est responsable du phénomène de renforcement et qui va entraîner au fur et à mesure des consommations de cocaïne, une adaptation du système dopaminergique. Ainsi, il a été montré que la libération de dopamine extracellulaire et l'intensité de l'effet, induites par l'injection intraveineuse d'un psychostimulant, sont diminuées chez les sujets dépendants par rapport aux sujets naïfs [146].

Par contre, dans cette même étude, il a été démontré que les sujets consommateurs de cocaïne avaient une augmentation de la libération de dopamine dans le thalamus à la suite d'une injection intraveineuse d'un psychostimulant. L'activation dopaminergique de cette région n'est pas observée chez les sujets sains. Elle serait liée au craving de la cocaïne [142].

- Consommation de cocaïne et adaptation à long terme du système dopaminergique :

Il semblerait qu'une consommation chronique de cocaïne induise une augmentation rapide de la densité du DAT mais variable selon la région cérébrale. C'est au niveau du noyau accumbens que les plus fortes augmentations ont été observées. Elles seraient dépendantes de la dose et de la durée de consommation. Cependant, les données de neuro-imagerie sont peu nombreuses et contradictoires. Ces observations restent donc à clarifier.

Par contre, les données de neuro-imagerie confirment qu'une exposition chronique des neurones dopaminergiques à la cocaïne provoque des adaptations neurophysiologiques à long terme. Ces modifications seraient une adaptation du système dopaminergique à la surstimulation qu'induit la consommation chronique de cocaïne. Ainsi, un arrêt de la consommation chez un individu dépendant, entraînerait une diminution de la fonction dopaminergique cérébrale [143] responsable de la dépendance et des comportements de manque et de recherche de produit qui en découlent.

- Système dopaminergique et abstinence à la cocaïne :

Comparativement aux sujets sains, la disponibilité des récepteurs D₂ des consommateurs de cocaïne reste diminuée après abstinence [143] et une diminution de la libération de dopamine accompagne cette diminution des récepteurs D₂.

III.8.2. Imagerie cérébrale du *craving*

Ces altérations adaptatives du système dopaminergique, observées lors de la consommation de cocaïne, montrent bien que la dopamine joue un rôle prépondérant dans l'établissement de l'addiction. En effet, cette diminution d'activité dopaminergique permet d'entretenir la consommation de cocaïne et rend le consommateur très vulnérable au *craving* et à la rechute lors de l'abstinence.

Cela a été confirmé par des études utilisant le [¹¹C]-raclopride, au cours desquelles on a observé que la consommation de cocaïne provoquait une augmentation importante de la libération de dopamine dans le striatum dorsal et était associée à la sensation de *craving*.

III.8.3. Modifications de l'activité cérébrale observées lors d'une addiction à la cocaïne

Une des techniques utilisées pour mesurer l'activité cérébrale au cours d'une addiction est l'IRMf (Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle) par l'effet BOLD (blood oxygen level dependant). Cette technique permet de mesurer l'activation ou l'inhibition de diverses zones cérébrales que l'on peut observer lors de la consommation de drogues. Elle repose sur les propriétés magnétiques de la désoxyhémoglobine, qui réduit le signal RMN. Une augmentation de l'activité neuronale va entraîner une augmentation du débit sanguin cérébral, et l'apport d'oxyhémoglobine par le flux artériel est alors supérieur à la quantité consommée par les neurones. La persistance de l'oxyhémoglobine au niveau capillaire et veineux entraîne une baisse de la concentration relative en désoxyhémoglobine. Ainsi, dans les régions activées, cette baisse de la concentration de désoxyhémoglobine provoque une augmentation du signal. C'est cette étape qui correspond à l'effet BOLD, et le signal est mesuré en IRMf.

Parmi les autres techniques utilisées, on retrouve la TEP et la TEMP. Ainsi, le métabolisme cérébral peut être évalué par la mesure de la consommation de glucose en TEP avec le [¹⁸F]-fluoro-2-déoxyglucose (FDG) ou par la mesure du débit sanguin cérébral local avec le [¹⁵O]H₂O en TEP ou avec le [^{99m}Tc]HMPAO en TEMP. Ces radiotraceurs ne sont pas spécifiques d'un système de neurotransmission mais ils permettent d'évaluer l'effet des produits addictifs sur la physiologie locale ou globale du cerveau, étant donné que le métabolisme cérébral et le débit sanguin cérébral sont directement dépendants de l'activité des terminaisons nerveuses.

Une administration aiguë de cocaïne, étudiée en TEP et en IRMf, se manifeste par une diminution du métabolisme cérébral du glucose et du débit sanguin en TEP et par des modifications locales et temporaires de l'activité neuronale en IRMf.

En 1990, London et coll. observait que l'administration de cocaïne par voie intraveineuse chez des polyconsommateurs de drogues, entraîne une baisse de l'utilisation de glucose par le cerveau de l'ordre de 14% en moyenne, au niveau de tous les néocortex, des ganglions de la base, de la formation hippocampique, du thalamus et du mésencéphale [89]. Cependant, aucune modification de métabolisme n'a été observée au niveau du pont (anciennement appelé pont de Varole) et du cervelet.

Par ailleurs, Volkow et coll. ont réalisé une série d'études d'imagerie chez des individus dépendants à la cocaïne et ont retrouvé des anomalies fonctionnelles persistantes et prédominantes dans l'hémisphère gauche telle qu'une baisse du débit sanguin dans le cortex préfrontal [145] et une hausse du métabolisme cérébral dans le cortex orbitofrontal et les ganglions de la base au moment du sevrage et une semaine après la dernière prise de cocaïne. Ces augmentations de métabolisme du cortex orbitofrontal et des ganglions de la base ne sont plus observées après un mois d'abstinence [144]. Cependant, les diminutions du métabolisme du cortex frontal dorsomédian et dorsolatéral ont été retrouvées au cours de l'abstinence. Ces diminutions semblent concerner davantage l'hémisphère gauche et sont corrélées à l'intensité des symptômes dépressifs observés à la suite du sevrage. Parallèlement, une étude, en TEMP, a montré des hypoperfusions cérébrales dans les régions frontale, périventriculaire et pariéto-temporale chez des individus dépendants à la cocaïne, au cours d'une abstinence de 6 mois [138].

L'ensemble de ces travaux montre, qu'au moment de la désintoxication, on observe des hypermétabolismes dans certaines régions cérébrales (ganglion de la base et régions frontales) qui évoluent en hypométabolisme et en hypoperfusion au fur et à mesure de l'abstinence. Ainsi, des anomalies du fonctionnement cérébral persistent au-delà du sevrage à la cocaïne, et ces altérations seraient associées aux modifications persistantes de la transmission dopaminergique après abstinence.

Enfin, une exposition *in utero* à la cocaïne pourrait également influencer le fonctionnement du cerveau. En effet, on a observé des diminutions globales du débit sanguin cérébral, chez des adolescents exposés *in utero* à la cocaïne. Ces diminutions concernaient majoritairement les régions postérieure et inférieure du cerveau, comme le cortex occipital et le thalamus. Cependant, d'autres régions cérébrales comme les cortex préfrontal, cingulaire et pariétal supérieur, présentent un débit sanguin relatif augmenté. Ces augmentations seraient compensatrices de l'hypoperfusion cérébrale globale et semblent indiquer l'existence de mécanismes compensatoires qui se mettraient en place durant l'ontogenèse neurale et qui persisteraient à l'adolescence [121].

III.8.4. Neuro-anatomie

On peut étudier l'anatomie cérébrale en imagerie par résonance magnétique (IRM). En résumé, l'IRM anatomique utilise les propriétés magnétiques des noyaux d'hydrogène, présents en abondance dans l'eau et les graisses des tissus mous comme le cerveau. Sous l'effet d'un champ magnétique intense, les noyaux d'hydrogène seront aimantés en fonction de la composition des tissus. C'est ainsi qu'on va pouvoir cartographier l'anatomie des tissus. De nombreuses études ont été réalisées en IRM anatomique pour mesurer la neurotoxicité de la cocaïne sur le cerveau.

La technique d'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) est de plus en plus utilisée pour étudier la microstructure du cerveau. Cette technique, également basée sur la résonance magnétique, mesure la diffusion des molécules d'eau dans le cerveau et renseigne principalement sur les anomalies microstructurales de la substance blanche.

Plusieurs études d'IRM ont mis en évidence des modifications morphologiques du lobe frontal au cours de nombreuses addictions, dont la cocaïne [46]. Il a également été constaté une corrélation négative entre les volumes du préfrontal et la consommation de cocaïne, ce qui suggère un effet neurotoxique cumulatif de l'abus de cocaïne [88]. Plus récemment, on a constaté des diminutions de volume de la matière grise des cortex frontal et temporal, ainsi que du thalamus et de la matière grise cérébelleuse.

Des études en DTI ont confirmé ces observations et ont montré des altérations de la connectivité orbito-frontale qui pourraient être responsables des déficits de prise de décision qu'on observe dans cette addiction [86]. Des diminutions importantes de l'intégrité de la substance blanche ont également été observées au niveau des régions génuales et rostrales du corps calleux antérieur des individus dépendants à la cocaïne et ces anomalies semblent corrélées aux troubles du contrôle inhibiteur (impulsivité et discernement), observés chez les cocaïnomanes à l'aide de tests neuropsychologiques [97].

Enfin, plusieurs études montrent des anomalies neuro-développementales de la structure cérébrale après exposition *in utero* à la cocaïne. En effet, on a observé, chez des enfants âgés de 10 à 14 ans ayant été exposés *in utero* à la cocaïne, des diminutions de la circonférence de la tête, des volumes de matière grise corticale et du parenchyme cérébral total [9, 125]. D'autres études ont mis en évidence d'autres anomalies comme une diminution de volume de noyaux mésencéphaliques [4] et de noyaux caudés [5] ainsi que des

augmentations de matière grise au niveau de l'amygdale [121]. Ces anomalies pourraient être corrélées aux anomalies du développement du système dopaminergique fœtal entraînées par la consommation maternelle de cocaïne.

IV. Cocaïne et co-addictions

La dépendance à la cocaïne est caractérisée par une polydépendance. En effet, moins de 10% des consommateurs de cocaïne ne sont dépendants qu'à la cocaïne et à aucune autre substance [15].

IV.1. Cocaïne et alcool

L'association d'alcool et de cocaïne est délétère, car elle amplifie la sévérité de la dépendance à la cocaïne, rendant la prise en charge plus difficile et diminuant les durées de maintien en traitement.

La consommation d'alcool associée à la cocaïne constitue l'abus le plus fréquent. Selon une étude de Grant et Harford, 2,4 à 6,1% de la population américaine abuseraient simultanément des deux substances [53]. Chez les consommateurs de cocaïne, la co-occurrence d'un alcoolisme était de 29% en 1991 [127]. Ces chiffres se vérifient encore de nos jours, en effet des études plus récentes montrent que 88 % des sujets consommateurs de cocaïne entrant dans un programme de soins consomment également de l'alcool, et 85 % des sujets dépendants à la cocaïne étaient également abuseurs ou dépendants à l'alcool [141].

La consommation simultanée d'alcool et de cocaïne donne lieu *in vivo* à une trans-estérification par le foie aboutissant à la formation d'un métabolite actif : le cocaéthylène ou benzoylecgonine éthylester, qui est plus toxique que la cocaïne et dont les effets physiologiques durent plus longtemps en raison d'une demi-vie beaucoup plus longue. En condition expérimentale de laboratoire, l'association de ces deux consommations augmente les effets agréables des deux substances prises séparément. On observe, notamment, une augmentation de l'euphorie induite par la cocaïne, une amélioration des performances psychomotrices liées à l'alcool et une forte augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.

Les sujets ayant cette double dépendance semblent appartenir à un groupe socio-démographique différent de ceux n'ayant qu'une dépendance à la cocaïne. En effet, une étude montre que les antécédents familiaux d'alcoolisme sont plus fréquents chez les individus dépendants aux deux substances. Ces mêmes individus utilisent un plus grand nombre de

drogues et privilégient l'administration par voie intraveineuse. Ils ont un niveau d'éducation inférieur et un délai d'entrée en traitement plus long [75]. Une autre étude, portant sur 302 patients cocaïnomanes montrent que les alcoolo-dépendants utilisent plus la voie nasale que les non alcoolo-dépendants, ils consomment la cocaïne dans un contexte plus social, souvent simultanément avec de l'alcool. Leur consommation d'alcool est plus importante ainsi que le tabagisme associé. Ils rencontrent davantage de problèmes au travail ainsi que de problèmes légaux, familiaux et psychiatriques [59].

Une étude montre que les taux d'alcoolisme observés sur la vie entière chez des cocaïnomanes sont le double de ceux observés chez des héroïnomanes [127]. L'alcoolisme survient en général après l'abus de cocaïne alors qu'il précède l'abus d'héroïne. En effet, chez les cocaïnomanes, l'alcool est consommé pour diminuer l'anxiété induite par la cocaïne alors que chez les héroïnomanes, l'alcool est une étape sur la route menant à des drogues plus puissantes. Ainsi, dans une étude de Magura et Rosenblum [91], environ 60% des patients avouent utiliser souvent l'alcool pour diminuer le mal-être associé à l'arrêt de la consommation de cocaïne. Dans cette même étude, Magura et Rosenblum démontrent que plus un sujet est enclin à consommer de l'alcool pour gérer ses « descentes », plus il use de cocaïne.

Par ailleurs, certains auteurs ont mis en évidence un effet stimulateur de l'alcool dans la rechute à la cocaïne [59, 148]. Ainsi, dans une étude menée sur des consommateurs de cocaïne, 50% d'entre eux déclarent rechuter dans la cocaïne après avoir consommé de l'alcool [76].

En conclusion, associés aux psychothérapies, certains traitements médicamenteux pourraient s'avérer utiles dans la prise en charge des patients cocaïnomanes également dépendants à l'alcool. Le disulfirame (Esperal®), adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance, pourrait être utile pour traiter ces patients dépendants à la cocaïne et à l'alcool, l'efficacité thérapeutique étant meilleure chez les patients qui parviennent à ne pas consommer d'alcool pendant toute la durée du traitement [49]. La naltrexone, qui est un antagoniste des opiacés, aurait un intérêt dans les premiers temps de la prise en charge [54]. Le topiramate et le baclofène, qui ont prouvé un intérêt dans la prise en charge des patients dépendants à l'alcool et dans la prise en charge des cocaïnomanes, pourraient également être indiqués pour traiter les co-consommateurs de cocaïne et d'alcool [74].

IV.2. Cocaïne et héroïne

Les consommateurs de cocaïne par voie intraveineuse la mélangent très souvent avec de l'héroïne en « speedball ». L'effet sédatif de l'héroïne permet d'atténuer l'effet stimulant de la cocaïne et inversement, l'effet stimulant de la cocaïne permet d'inhiber la somnolence induite par l'héroïne. L'ajout d'héroïne permet également de diminuer l'intensité de la « descente ». Mais la prise de cocaïne concomitante à celle de l'héroïne va potentialiser les risques d'overdose en héroïne et de détresse respiratoire [149].

Dans une récente étude australienne, sur 625 consommateurs d'héroïne, 40% déclaraient consommer également de la cocaïne [151]. De plus, selon le rapport de 2007 de l'OEDT, 23% des usagers d'opiacés, en Europe, consommaient également de la cocaïne [105]. Il est également fréquent, chez des consommateurs d'opiacés, sous traitement de substitution par méthadone ou buprénorphine (Subutex®), de les voir consommer de la cocaïne pendant leur traitement.

La voie intraveineuse n'est pas la seule voie concernée par cette co-addiction. En effet certains usagers de cocaïne la mélangent à l'héroïne et la fument, chaque substance étant utilisée pour contrecarrer les effets négatifs de l'autre. Et même, dans certains milieux, la cocaïne et l'héroïne sont « sniffées ».

Plusieurs études montrent qu'un traitement de substitution par méthadone ou buprénorphine, chez des patients dépendants à la fois aux opiacés et à la cocaïne, permet une réduction significative de la consommation d'héroïne, mais également de la fréquence des prises de cocaïne.

Des études randomisées en double aveugle ont cherché à comparer l'efficacité de la buprénorphine à celle de la méthadone sur la réduction des consommations de cocaïne chez des patients usagers d'héroïne sous traitement de substitution. Mais ces études n'ont pas mis en évidence de supériorité de l'une par rapport à l'autre [104,132,136,137].

Concernant le traitement médicamenteux, le disulfirame semble utile pour le traitement de la dépendance à la cocaïne chez des patients héroïnomanes sous traitement de

substitution. C'est probablement dû à son mécanisme d'action (inhibition de la dopamine β -hydroxylase). Avec d'autres molécules, les résultats sont contrastés : antidépresseurs, agonistes dopaminergiques, antipsychotiques, anti-épileptiques...

IV.3. Cocaïne et cannabis

Cette co-addiction est très fréquente et dans la majorité des cas, la consommation de cannabis a précédé celle de la cocaïne. Souvent, la cocaïne est fumée mélangée avec du cannabis ou plus rarement avec du cannabis et du tabac.

Chez de nombreux patients, l'augmentation de la consommation de cannabis est corrélée à une augmentation de l'abstinence au crack et inversement, une réduction de la consommation de cannabis est souvent corrélée à une rechute au crack. La consommation de cannabis peut ainsi être vue comme un outil pour réduire les risques, la toxicité du cannabis étant inférieure à celle de la cocaïne.

IV.4. Cocaïne et tabac

Cette association est également très fréquente. La prévalence de la consommation de tabac chez les cocaïnomanes est d'environ 80%. Par ailleurs, la prise en charge d'un patient cocaïnomanes ne semble pas induire une très forte majoration de la consommation de tabac [115].

V. Thérapie de l'addiction à la cocaïne

C'est au début des années 1980, que l'épidémie de cocaïne est née, devenant rapidement un véritable problème de santé publique. Aujourd'hui l'Europe est envahie et, selon l'OEDT, la cocaïne fait partie des drogues les plus consommées [168].

TABLERAU 3 – Estimations de l'usage de drogue en Europe chez la population adulte (15-64 ans) [168].

	Prévalence au cours de la vie	Consommation au cours des 12 derniers mois	Consommation au cours du dernier mois
Cannabis	22,5%	6,8%	3,7%
Cocaïne	4,1%	1,3%	0,5%
Ecstasy	3,3%	0,8%	NC
Amphétamines	3,7%	0,6%	NC

Depuis des années, il existe des pharmacothérapies validées pour la dépendance aux opiacés ou à l'alcool. Mais pour la dépendance à la cocaïne, actuellement, aucun traitement pharmacologique spécifique n'est disponible.

V.1. Les traitements pharmacologiques

En regardant la clinique de l'addiction à la cocaïne, il paraît logique de choisir des traitements médicamenteux pouvant agir sur l'euphorie, le sevrage et le *craving*. Les progrès réalisés dans les domaines de la thérapeutique, de la génétique, de la neurobiologie et de l'imagerie cérébrale ont permis de mettre en évidence quelques agents pharmacologiques prometteurs.

V.1.1. Les agents glutamatergiques

Dans l'addiction à la cocaïne, une dysrégulation du circuit glutamatergique a été mise en évidence. Deux molécules sont ainsi utilisées pour combattre cette addiction : le modafinil et la N-acétylcystéine.

V.1.1.1. Le modafinil

Le modafinil (Modiodal®) ou 2-[(diphénylméthyl)-sulfinyl]-acétamide, est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie.

Le modafinil ne semble pas être un agoniste direct des récepteurs adrénergiques $\alpha 1$. Cependant, il se lie au transporteur de la noradrénaline et inhibe sa recapture. Cette interaction est plus faible que celle observée avec le transporteur de la dopamine. L'effet éveillant du modafinil est atténué par la prazosine, un α -bloquant.

Dans des modèles non cliniques, des doses éveillantes équivalentes de méthylphénidate et d'amphétamine augmentent l'activation neuronale dans l'ensemble du cerveau ; contrairement aux stimulants psychomoteurs classiques, le modafinil a un effet principalement dans les zones cérébrales impliquées dans la régulation de l'éveil, du sommeil, de la veille et de la vigilance. Il apporte donc des bénéfices certains sur le plan cognitif. Il restaure et/ou améliore le niveau et la durée de l'état de veille et de la vigilance diurne de façon dose-dépendante. L'administration de modafinil provoque des changements électrophysiologiques conduisant à une augmentation de la vigilance et à une amélioration des mesures objectives de la capacité à maintenir l'état de veille.

L'action stimulante de cette molécule pourrait jouer un rôle dans la réduction du syndrome de sevrage de la cocaïne. Les signes du sevrage étant :

- Asthénie
- Dysphorie
- Anhédonie
- Anergie

- Ralentissement psychomoteur
- Troubles cognitifs
- Appétit augmenté
- Envie irrépressible d'euphorie cocaïnique

La prise de ce médicament n'entraîne pas d'euphorie, le potentiel addictif est faible et la tolérance est bonne. Par ailleurs, il n'existe aucune étude qui a rapporté un effet délétère ou mortel lors d'administrations simultanées de modafinil et de cocaïne [72].

V.1.1.2. La N-acétylcystéine

La N-acétylcystéine est un mucolytique, anti-oxydant ainsi qu'un antidote de l'intoxication au paracétamol. Des études évaluant cette molécule dans l'addiction à la cocaïne sont en cours. Mais son efficacité a été démontrée à 3 posologies différentes (1200 mg/j, 2400 mg/j, 3600 mg/j) chez 23 sujets dépendants à la cocaïne. On a observé une tendance à la réduction du syndrome de sevrage, du désir et de l'intérêt de consommer de la cocaïne. L'efficacité était plus marquée aux deux dosages les plus forts [92]. En outre, dans une autre étude portant sur 15 volontaires [78], on a évalué la tolérance qui était plutôt bonne avec peu d'effets secondaires rapportés (troubles digestifs mineurs, prurit, céphalées). Les résultats sont prometteurs mais il faut noter que le nombre d'études est faible, et qu'elles portent sur de faibles effectifs pour l'instant.

V.1.2. Les agents dopaminergiques

Les antagonistes dopaminergiques pourraient réduire le *craving* et aider les patients cocaïnomanes à maintenir une abstinence. Plusieurs molécules interagissant avec le métabolisme de la dopamine ont ainsi été étudiées et ont montré une efficacité dans des études préliminaires, sur la consommation de cocaïne :

- le disulfirame (Espéral®) ;
- l'aripiprazole, nouveau neuroleptique commercialisé sous le nom d'Abilify® ;

- certains neuroleptiques comme l'halopéridol (Haldol®) et la rispéridone (Risperdal®) ;
- la L-Dopa Carbidopa ;
- le bupropion, actuellement utilisé dans le sevrage tabagique sous le nom de Zyban®.

V.1.2.1. Le disulfirame

Le disulfirame est un médicament utilisé comme adjuvant en prévention des rechutes lors de l'alcoolodépendance. C'est un inhibiteur de nombreuses enzymes.

Il inhibe notamment l'acétaldéhyde-déshydrogénase, ce qui entraîne une élévation de la concentration en acétaldéhyde, métabolite de l'alcool éthylique responsable de manifestations déplaisantes : bouffées congestives du visage, nausées et vomissements, sensation de malaise, tachycardie, hypotension.

Il inhibe également la dopamine β -hydroxylase, l'enzyme intervenant dans la conversion dopamine-noradrénaline, augmentant les taux cérébraux de la dopamine et diminuant ceux de la noradrénaline. Le disulfirame est ainsi un agoniste dopaminergique.

Le disulfirame a été testé dans la dépendance à la cocaïne. Il aide à la réduction des consommations de cocaïne chez les patients co-dépendants à l'alcool. Cette constatation paraît logique dans la mesure où le disulfirame traite la dépendance à l'alcool et que l'alcool est un puissant désinhibiteur de la consommation de cocaïne. Cependant, une étude de 2004 a montré que le disulfirame (250 mg/j) entraînait une réduction de la consommation de cocaïne chez des patients dépendants à la cocaïne mais non alcooliques [21].

Une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo, a testé le disulfirame (250 mg/j), la naltrexone (100 mg/j) et la combinaison des deux molécules chez 208 patients co-dépendants à la cocaïne et à l'alcool. Les meilleurs résultats en termes d'abstinence pour les deux produits (alcool et cocaïne) ont été obtenus par le disulfirame ou la combinaison des deux molécules (disulfirame et naltrexone) [118]. Enfin une autre étude *versus* placebo, a étudié l'efficacité du disulfirame chez des patients stabilisés sous buprénorphine haut dosage et dépendants à la cocaïne. Elle a montré des résultats similaires en terme d'abstinence [45].

L'ensemble de ces résultats montre que le disulfirame pourrait avoir un rôle à jouer dans le traitement de l'addiction à la cocaïne en plus de l'addiction à l'alcool.

V.1.2.2. L'aripiprazole

L'aripiprazole est un antipsychotique atypique habituellement indiqué dans le traitement de la schizophrénie, dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patients à antécédents maniaques ayant répondu à un traitement par aripiprazole.

Il combine une activité antagoniste partielle D_2 et une activité agoniste partielle au niveau des récepteurs $5-HT_{1A}$, ainsi qu'une activité antagoniste au niveau des récepteurs $5-HT_2$ qui régulent la libération de dopamine.

Chez l'animal, l'aripiprazole bloque de manière dose-dépendante le comportement de recherche de cocaïne. Chez l'homme, des études portant sur de faibles effectifs montrent une réduction de l'élévation de la température, de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque [135] ainsi qu'une diminution des consommations et de la sensation de *craving* [147]. La posologie nécessaire dans l'initiation du traitement de la dépendance aux stimulants est de 10 mg/j.

V.1.2.3. Les neuroleptiques conventionnels et antipsychotiques atypiques

L'halopéridol pourrait réduire l'anxiété ainsi que le *craving* déclenchés par des stimulants qui provoquent habituellement une consommation de cocaïne [14]. La rispéridone pourrait agir sur l'euphorie induite par la consommation de cocaïne. Mais, pour ces deux molécules, les études sont assez contradictoires et ne montrent pas une efficacité certaine.

D'autres molécules ont été testées et se sont avérées inefficaces dans le traitement de l'addiction à la cocaïne. C'est le cas, par exemple, de l'olanzapine (Zyprexa®).

V.1.2.4. La L-dopa carbidopa

La L-dopa carbidopa est un agoniste dopaminergique, indiqué dans la maladie de Parkinson. Cette molécule a été essayée dans le traitement de l'addiction à la cocaïne mais les études effectuées ne montrent ni de réduction significative de la consommation de cocaïne ni de réduction significative du *craving* [99].

V.1.2.5. Le bupropion

Le bupropion (Zyban®) est un antidépresseur habituellement indiqué comme aide au sevrage tabagique accompagné d'un soutien de la motivation à l'arrêt du tabac chez les patients présentant une dépendance à la nicotine.

Le bupropion est un inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines (noradrénaline et dopamine). Son action est minime sur la recapture des indolamines (sérotonine). Il n'inhibe pas les monoamine-oxydases. Le mécanisme d'action du bupropion dans l'aide à l'abstinence tabagique n'est pas connu, mais son action serait médiée par des mécanismes noradrénergiques et/ou dopaminergiques.

Dans une étude portant sur des sujets substitués par de la méthadone, il n'a pas été trouvé de réduction de la consommation de cocaïne [93]. Mais il a été montré, dans cette même étude, un apport bénéfique chez les patients avec une co-morbidité dépressive. Cependant, une étude plus récente, contrôlée, a mis en évidence un apport bénéfique du bupropion avec une diminution de la consommation de cocaïne [119].

V.1.3. Les agents de substitutions

Il n'existe actuellement aucun traitement de substitution à la cocaïne validé. Cependant, des agents agonistes sont actuellement à l'essai. Cette approche thérapeutique est la même que celle du traitement de la dépendance à la nicotine (patches, gommes, pastilles) ou aux opiacés (méthadone, buprénorphine).

Les molécules à l'essai sont : le modafinil, le méthylphénidate, la dextro-amphétamine, la L-dopa carbidopa, et la cocaïne orale.

V.1.3.1. Le méthylphénidate

Le méthylphénidate est habituellement indiqué dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans, sans limite supérieure d'âge. Sachant que plus de 30% des personnes dépendantes à la cocaïne souffrent aussi de cette comorbidité, il semble intéressant d'utiliser cette molécule dans le traitement de l'addiction à la cocaïne. Les études menées n'ont pas retrouvé d'effet délétère du médicament lors de la prise concomitante de cocaïne. Dans les études qui ont été faites, le méthylphénidate à libération prolongée a montré une diminution significative de la consommation de cocaïne chez les sujets avec cette co-morbidité [82] alors que le méthylphénidate à libération immédiate ne semblait pas plus efficace que le placebo. De plus, le méthylphénidate à libération prolongée possède un potentiel addictif moins important que le méthylphénidate à libération immédiate.

Il est ainsi recommandé, après avoir diagnostiqué une co-morbidité dépendance à la cocaïne et trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, d'utiliser du méthylphénidate à libération prolongée.

V.1.3.2. La dextro-amphétamine

Une étude a montré que la dextro-amphétamine entraînait une diminution de l'auto-administration de cocaïne chez les singes [102]. Trois études, menées en double aveugle, ont testé la dextro-amphétamine à libération prolongée, à des posologies variant de 15 à 60 mg/j, chez des sujets co-dépendants à la cocaïne et à l'héroïne. Ces études ont permis de mettre en évidence une diminution de la consommation de cocaïne aux posologies les plus élevées (30 et 60 mg/j) [50,51,133].

V.1.3.3. La cocaïne orale

Dans certaines régions de Bolivie, du Pérou et de la Colombie, la mastication de feuilles de coca et la consommation de thé à la coca sont des pratiques rituelles. Cette option a été évaluée mais les seules études ayant été effectuées n'ont pas été contrôlées et ne peuvent donc pas être validées. Cependant, la prise de cocaïne en capsules diminuerait les effets physiologiques des injections de cocaïne et le thé à la coca pourrait réduire la sensation de *craving*.

V.1.4. Les agents gabaergiques

Le GABA (acide γ -aminobutyrique) est un neuromédiateur inhibiteur ubiquitaire qui module notamment l'activité dopaminergique et par conséquent les effets de la cocaïne. Il est ainsi compréhensible que le système gabaergique constitue une cible thérapeutique potentielle pour le traitement de la dépendance à la cocaïne. De toutes les études ayant été effectuées, les molécules les plus prometteuses sont :

- le baclofène (Lioresal®) ;
- le topiramate (Epilex®) ;
- la tiagabine (Gabril®) et la vigabatrine (Sabril®).

V.1.4.1. Le baclofène

Le baclofène est un médicament indiqué contre les contractures spastiques de la sclérose en plaque et contre les contractures spastiques d'origine médullaire ou cérébrale. C'est un analogue structural de l'acide γ -aminobutyrique (GABA). Ce produit possède une action antispastique avec point d'impact médullaire: il ralentit la transmission des réflexes mono et polysynaptiques par stimulation des récepteurs GABA_B de la moelle épinière. Le baclofène possède par ailleurs une action antinociceptive.

Chez l'animal, le baclofène diminue l'auto-administration ainsi que les comportements de recherche de cocaïne. Chez l'homme, les premiers résultats montrent une diminution du

craving avec une efficacité plus importante à fortes doses (60 mg/j) et chez des patients ayant une consommation importante de cocaïne. Cependant, il est recommandé d'utiliser les doses les plus faibles possibles en raison des effets secondaires. En effet, on observe fréquemment en début de traitement de la somnolence et des nausées. On peut également retrouver, occasionnellement ou rarement : sécheresse de la bouche, dépression respiratoire, asthénies, confusion mentale, vertiges, céphalées et insomnie, euphorie, états dépressifs, paresthésies, myalgies, faiblesse musculaire, ataxie, tremor, nystagmus, troubles de l'accommodation, hallucinations, cauchemars mais il est souvent difficile de distinguer ces manifestations des symptômes des affections traitées. On a également observé des cas occasionnels de troubles digestifs ainsi que des cas d'hypotension et de bradycardie [166].

V.1.4.2. Le topiramate

Le topiramate est un nouvel anticonvulsivant et antimigraineux utilisé depuis quelques années dans cette indication sous le nom d'Epitomax®. Quelques études portant sur de faibles effectifs ont montré qu'il semblait augmenter le taux d'observance de l'abstinence de cocaïne, et qu'il réduisait la sensation de *craving* [163].

V.1.4.3. La tiagabine et la vigabatrine

La tiagabine est un inhibiteur sélectif du transporteur GABA I. Au cours de deux études *versus* placebo, cette molécule a montré une certaine efficacité clinique dans le traitement de l'addiction à la cocaïne, chez des patients substitués par de la méthadone, avec une réduction de la consommation de cocaïne [47,48].

Concernant la vigabatrine, une étude a montré une bonne tolérance ainsi qu'une efficacité intéressante avec une augmentation de l'abstinence [17].

Cependant, les conclusions sont à relativiser devant le faible nombre d'études réalisées et contrôlées.

V.1.5. Les agents sérotoninergiques

Il n'a pas été démontré d'efficacité des antidépresseurs sérotoninergiques dans le traitement de la dépendance à la cocaïne.

Par contre, l'ondansétron, un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, habituellement utilisé comme anti-émétique, a montré de bons résultats en terme d'abstinence chez des patients dépendants à la cocaïne ainsi qu'une bonne tolérance [69].

V.2. Thérapie cognitive et comportementale (TCC)

La dépendance à la cocaïne a des conséquences médicales, psychologiques, cognitives, sociales et légales. Longtemps cantonnée à un public ciblé, les données épidémiologiques montrent que l'addiction à la cocaïne augmente de manière considérable en Europe et touche toutes les catégories sociales. L'approche cognitivo-comportementale offre un cadre conceptuel permettant de mieux comprendre les mécanismes de l'addiction à la cocaïne et de développer diverses techniques thérapeutiques. La consommation et la dépendance à la cocaïne sont alors considérées comme des comportements appris. D'un point de vue pharmacologique, il n'existe pas de traitements médicamenteux ayant été validés pour ce trouble bien que des pistes prometteuses aient émergé, en particulier la N-acétylcystéine (NAC) mais les thérapies comportementales et cognitives appliquées au traitement de l'addiction à la cocaïne disposent de diverses techniques permettant de modifier les comportements, pensées et émotions inadaptes entraînant la consommation [165].

En effet, les thérapies cognitives et comportementales appliquées au traitement de l'addiction à la cocaïne englobent de nombreuses techniques, allant des approches comportementales aux approches cognitivo-comportementales. Les approches comportementales se basent sur les antécédents et sur les conséquences externes de l'addiction alors que les approches cognitivo-comportementales s'intéressent à l'existence d'une relation d'interaction dynamique entre les cognitions, les émotions, les aspects physiologiques et les comportements.

V.2.1. Approche cognitivo-comportementale

L'approche cognitivo-comportementale est basée sur le fait que la dépendance à la cocaïne serait une réponse inadaptée pour faire face aux pressions ressenties par la personne. Plusieurs mécanismes interviennent. La prise de cocaïne est renforcée par les effets stimulants agréables qu'elle provoque, par les attentes positives qu'elle induit, par l'observation et l'imitation d'individus servant de modèles et par l'envie d'appartenir à un groupe. Ainsi, des stimuli qui étaient neutres à la base, peuvent devenir des éléments déclencheurs de la consommation (musique, images, endroits, personnes) s'ils ont été associés à une consommation de cocaïne.

C'est à partir de ces théories que Marlatt et Gordon ont développé leur modèle du processus de rechute [94]. Ce modèle se base sur les situations à haut risque de consommer la drogue et la capacité qu'a l'individu de répondre à ces situations. En fait, si un individu parvient à faire face efficacement à une situation à haut risque, on observe un renforcement du sentiment d'efficacité personnelle diminuant ainsi le risque de rechute. Cependant, si l'individu ne dispose pas des capacités nécessaires pour y faire face, il en résulte une diminution du sentiment d'efficacité personnelle associée à une augmentation des attentes positives de la consommation de la drogue. La prise de drogue devient alors presque inévitable entraînant un sentiment de honte et de culpabilité de ne pas avoir eu la capacité de contrôler ses envies. Si ce faux-pas est perçu par l'individu comme un échec, la rechute est probable. La rechute étant définie comme un retour à la consommation antérieure problématique.

Des méthodes d'entraînement aux compétences pour faire face à ces situations à haut risque, ayant été développées et ayant démontré leur efficacité chez des patients alcoolodépendants, ont été adaptées aux patients dépendants à la cocaïne. A la base, ce programme a été développé pour maintenir l'abstinence, mais il peut également être utilisé pour l'initier.

Ce programme traite habituellement des thèmes suivants :

- réduction de l'exposition aux stimuli déclencheurs de la consommation ;

- renforcement de la motivation d'arrêter de consommer la drogue en mettant en balance les conséquences positives et négatives qu'entraînent la consommation ;
- identification des situations à haut risque de consommation ;
- identification et gestion des envies de consommer ;
- identification des décisions qui mènent à se mettre en situation à haut risque ;
- élaboration d'un plan d'urgence dans le but de gérer un éventuel faux-pas ;
- identification des pensées dangereuses qui peuvent mener à des envies de consommer et apprentissage de pensées alternatives.

De nombreuses techniques sont employées comme le modeling, les jeux de rôle, la restructuration cognitive, l'entraînement comportemental et les instructions didactiques. On peut envisager de faire participer la famille ou les proches dans certaines séances. Les séances peuvent être individuelles ou collectives. Cependant, il existe de nombreuses contre-indications à ce programme thérapeutique notamment les patients avec un mode de vie instable, les patients psychotiques ou bipolaires non stabilisés, les patients polytoxicomanes (hormis alcool et cannabis même si le sevrage alcoolique préalable est recommandé). De manière générale, ce programme est plutôt bref, il est constitué de douze à seize séances réparties sur une période de douze semaines.

Ce programme d'entraînement aux compétences a démontré son efficacité dans plusieurs études [22, 23, 24].

V.2.2. Approche comportementale : le management des contingences

Le management des contingences est une intervention comportementale pure. Cette technique est basée sur le conditionnement opérant qui stipule que les comportements renforcés positivement ont tendance à être répétés. Elle diminue l'effet renforçant des drogues via la délivrance de "renforçateurs" (bons-cadeaux par exemple) si certains objectifs sont atteints et/ou la délivrance de punitions si le patient poursuit sa consommation. Les objectifs à atteindre par le patient sont l'abstinence, la participation à des activités non associées à la

recherche de produit, l'augmentation de l'observance et le suivi thérapeutique. On a récemment démontré, chez des sujets dépendants à la méthamphétamine, dans une étude de pharmacologie comportementale, que les sujets renonceraient à consommer de la méthamphétamine s'ils avaient le choix entre cette drogue et de l'argent. La probabilité de consommer ce stimulant diminue lorsque la somme d'argent augmente.

On retrouve deux différents types de procédures :

- Le renforcement basé sur la remise de "vouchers"
- Le renforcement de magnitude variable

V.2.2.1. Le renforcement basé sur la remise de "vouchers"

Essentiellement développée par Higgins et coll. [61], les patients reçoivent des bons ("vouchers") en échange de la remise d'échantillons biologiques (urines le plus souvent) permettant d'indiquer l'absence récente de consommation de drogues. La valeur de ces bons augmente lorsque les échantillons d'urines remis sont négatifs. En revanche, lorsque les échantillons sont positifs ou que le patient ne se présente pas à l'examen, le bon suivant reprendra sa valeur initiale. Mais afin d'éviter un découragement important suite à un faux-pas, le patient peut retrouver la valeur la plus élevée atteinte, une fois l'abstinence rétablie sur au moins trois échantillons d'urines négatifs consécutifs. Cette technique a démontré son efficacité dans l'initiation de l'abstinence comparativement à des procédures standards et dans la durée de l'abstinence.

V.2.2.2. Le renforcement de magnitude variable

Cette technique, développée par Petry et coll., est assez similaire à la précédente. Si l'analyse d'urines s'avère négative, le patient a le droit de tirer un ticket dans une urne. Une moitié de ces tickets possède l'inscription "bon travail" et n'a aucune valeur monétaire, l'autre moitié correspond à des prix allant de 1 dollar pour la majorité d'entre eux à 20 dollars avec

un super prix de 80-100 dollars. Cette procédure a des résultats comparables à la technique développée par Higgins et coll. en termes d'initiation et de maintien d'abstinence.

V.2.2.3. Critères d'efficacité du management des contingences

Pour être efficace, cette procédure de renforcement doit :

- avoir une magnitude suffisante (élevée) pour le patient ;
- être délivrée de manière croissante lors de la remise d'urines négatives et réduite de manière décroissante dans le cas contraire ;
- être délivrée le plus rapidement possible après la remise de l'échantillon d'urines.

V.2.2.4. Limites et perspectives

Bien que recommandé par le NIDA (National Institute of Drug Abuse) et le SAMHSA (Substance Abuse and Mental Health Services Administration) et bien qu'étant une des premières procédures testées par le réseau d'études cliniques du NIDA, le management des contingences n'a jamais fait l'objet d'une évaluation dans le traitement de la dépendance aux stimulants en France. De plus, cette technique comportementale est peu - voire pas - utilisée en pratique clinique, son coût est élevé et il a été montré une diminution de son efficacité en fin de thérapie. Il est nécessaire d'associer cette procédure à d'autres mesures thérapeutiques étant donné les comorbidités associées à l'addiction à la cocaïne.

V.3. Immunothérapie

V.3.1. Données générales

Comme nous l'avons vu précédemment, il n'existe aucun traitement pharmacologique validé contre l'addiction à la cocaïne. Les interventions comportementales semblent aider de manière significative les patients. Mais de nouvelles approches thérapeutiques, nécessaires pour briser l'addiction, sont apparues. Parmi elles, l'immunothérapie est actuellement à l'essai.

Elle est utilisée dans le but de réduire la sensation de récompense induite par la cocaïne en stoppant le passage hémato-encéphalique par des anticorps spécifiques.

Utilisés dans le cadre d'une addiction, les vaccins entraînent des réponses immunologiques complexes. Des anticorps IgG spécifiques vont capter et séquestrer la drogue dans le sang, empêchant son passage dans le cerveau et bloquant ainsi son action pharmacologique.

Par ailleurs, l'affinité de l'anticorps pour les métabolites de la drogue est un paramètre à prendre en considération. En effet, si les métabolites sont présents en grande quantité, ils vont occuper les anticorps ce qui va réduire leur biodisponibilité vis-à-vis de la drogue. Concernant la cocaïne, le métabolite principal est la benzoylecgonine qui lui est structurellement identique. D'autres métabolites sont également présents en quantité variable, comme l'ecgonine méthyl ester ou la norcocaïne. Chez les gros consommateurs de cocaïne, les métabolites sont présents en grande quantité.

V.3.2. Un vaccin anti-cocaïne

La recherche d'un vaccin anti-cocaïne est une piste prometteuse et fait l'objet de nombreux essais cliniques. Ainsi, des chercheurs américains ont annoncé en octobre 2009 avoir mené un essai clinique sur un nouveau vaccin anti-cocaïne qui s'est révélé prometteur dans le traitement de la dépendance à cette drogue. Les scientifiques affirment que leur vaccin réduit la prise de drogue en augmentant le niveau des anticorps contre la cocaïne, ce qui inactive le produit avant qu'il n'atteigne le cerveau et produise ses effets euphorisants. Au cours de l'essai clinique de six mois mené par ces chercheurs de l'école de médecine de l'Université de Yale et du Baylor College of Medicine, 38% des cocaïnomanes vaccinés ont produit un niveau suffisant d'anticorps pour bloquer les effets de la drogue. Cependant, les effets n'ont pas persisté plus de deux mois.

Selon les auteurs de l'étude publiée dans l'édition d'octobre des Archives of General Psychiatry, un traitement optimal nécessiterait sans doute des vaccinations répétées pour maintenir un niveau d'anticorps adéquat. L'essai clinique a porté sur 115 personnes dépendantes à la cocaïne, dont 58 ont été vaccinées et 57 traitées avec un placebo. 38% des

personnes vaccinées ont produit assez d'anticorps pour ne plus ressentir les effets de la drogue. Dans ce groupe, la consommation de cocaïne a chuté, certains cessant même toute prise [174].

Cependant, il est possible de dominer les effets du vaccin en augmentant de façon considérable la consommation de cocaïne. Celui-ci doit être utilisé dans un but curatif et non préventif et son utilisation doit être associée aux thérapies comportementales chez les patients motivés.

VI. La prévention

VI.1. Les structures médico-sociales en addictologie

Deux structures ont été définies au début des années 2000 : les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) et les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques des Usagers de Drogues (CAARUD). Ces structures ont un rôle essentiel notamment par leur facilité d'accès et par la gratuité des soins. Leurs missions de prévention, de réduction des risques et d'accompagnement thérapeutique concernent l'ensemble des addictions.

Ces structures médico-sociales développent leurs actions sur quatre axes :

- la prévention ;
- l'intervention précoce ;
- la réduction des risques ;
- l'accompagnement social et thérapeutique individuel ou en groupe.

Les CSAPA sont chargés de l'accueil des consommateurs et de leur entourage, de l'information, du diagnostic et de l'orientation pour tout type d'addiction, ainsi que des soins. Plus de 450 CSAPA sont constitués aujourd'hui. Il ne reste que quelques CSST (Centres de Soins Spécifiques pour Toxicomanes) et CCAA (Centres de Cure Ambulatoire en Alcoologie) qui ont vocation à devenir, à court terme, des CSAPA. Les deux tiers sont gérés par le secteur associatif. Ils sont implantés dans tous les départements français [164]. Leurs coordonnées sont disponibles sur : <http://www.drogues-info-service.fr/>.

Les CAARUD ont pour mission l'accueil et le conseil, le soutien aux consommateurs dans l'accès aux soins et aux droits, la mise à disposition de matériel de prévention des infections, et l'intervention à l'extérieur du centre pour contacter les usagers et développer des actions de médiation sociale. Un peu plus de cent CAARUD sont actuellement répertoriés sur le territoire français, certains étant encore en cours d'actualisation [164].

TABLEAU 4 – Les adresses utiles en Meurthe-et-Moselle [164] :

Structure	Adresse	Téléphone	Public accueilli
Antenne du CSAPA Tandem	2, rue Stephen Liegeard 54150 BRIEY	03 82 20 90 96	Usagers de drogue, d'alcool, de tabac, de médicaments, personnes dépendantes sans produit, jeunes consommateurs, entourage, mineurs, grand public, professionnels
Permanence d'accueil de l'UFATT	1, rue Level Centre Hospitalier de Luneville 54300 LUNEVILLE	03 83 76 12 94	Usagers de drogue, professionnels, jeunes en difficulté, personnes dépendante sans produit
PES	rue de l'Abbé Pierre Espace santé 54000 LUNEVILLE		Usagers de drogue
Accueil de Jour L'Echange	7, rue Lionnois 54000 NANCY	03 83 39 88 10	Usagers de drogue, personnes en situation de précarité
ANPAA 54	123, rue Mac Mahon 54000 NANCY	03 83 36 41 17	Grand public, entreprises, scolaires, professionnels
CAARUD	66, rue Stanislas 54000 NANCY		Usagers de drogue, personnes séropositives (VIH, VHC, VHB), professionnels
Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance	29 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny Hôpital central - Pavillon Bruillatre Balbatre 54035 NANCY	03 83 85 29 17	Pharmacodépendants, professionnels
LORADDICT	47, rue de Nabécor Hôpital Villemain 54035 NANCY	03 83 85 24 21	Professionnels
Unité Fonctionnelle d'Accueil et de Traitement des Toxicomanes	22 bis, rue de Malzéville 54000 NANCY	03 83 37 05 72	Usagers de drogues, professionnels, entourage, personnes dépendantes sans produit, jeunes en difficulté, professionnels, grand public
Réseau Toxicomanie Ville-Hôpital 54	3, rue de l'Avant-garde 54340 POMPEY	03 83 38 35 15	Professionnels, grand public
Permanence d'accueil de l'UFATT UFATT	Place Colombé Centre Hospitalier 54700 PONT À MOUSSON	03 83 37 05 72	Usagers de drogues, personnes dépendantes sans produit, jeunes en difficulté, entourage, professionnels
Permanence d'accueil de l'UFATT UFATT	24, rue Joly Centre Médico-psychologique 54200 TOUL	03 83 64 64 33	Usagers de drogue, professionnels, entourage, personnes dépendantes sans produit, jeunes en difficulté, professionnels
CSAPA	53, rue Carnot 54190 VILLERUPT	03 82 89 94 76	Usagers de drogue, d'alcool, de médicaments, de tabac, personnes dépendantes sans produit, mineurs, jeunes consommateurs, entourage, grand public, professionnels

VI.2. Les actions médico-sociales

L'importante diversité des contextes de consommation ainsi que la variété des personnes consommant de la cocaïne nécessitent plusieurs modes d'intervention allant de la prévention jusqu'aux traitements, en passant par l'intervention précoce et la réduction des risques.

VI.2.1. La prévention

En raison des graves répercussions, tant psychiques que somatiques, qui peuvent découler de la consommation de cocaïne ainsi que ses conséquences sociales et judiciaires, il convient de mettre sérieusement en garde les personnes qui n'y recourent pas encore et de conseiller à celles et ceux qui en consomment de décrocher rapidement. En raison de l'action puissante de la cocaïne, la probabilité de développer une dépendance psychique est si importante qu'une consommation contrôlée paraît quasiment impossible à envisager. Aussi, une personne qui consomme de la cocaïne de manière régulière et pour qui la drogue fait partie de son mode de vie encourt un risque non négligeable et doit s'attendre à ce que les effets de la drogue vécus comme positifs se transforment rapidement en leur contraire et génèrent des problèmes, notamment de dépendance. Lorsque l'on soupçonne une personne de son entourage de consommer de la cocaïne, on devrait tenter de l'informer des risques qu'elle prend et de l'interroger sur les problèmes et les motifs personnels qui l'y poussent. Cependant, il n'est, en général, pas possible de faire face à une telle situation au sein du couple ou de la famille sans recourir à une aide extérieure. Ainsi, il convient de ne pas hésiter à rechercher une aide professionnelle. Les lieux où les personnes concernées et leurs proches peuvent s'adresser sont essentiellement les centres d'accueil et de prévention comme les CSAPA ou les CAARUD [171].

VI.2.2. L'intervention précoce

Les objectifs en matière d'intervention précoce sont d'aider à repérer les usagers, de les rencontrer, de les informer sur les risques qu'ils encourent et de les aider à modifier leur comportement en leur donnant des outils pour le faire.

Le but est donc de développer des modes de contact et de dialogue avec les consommateurs, afin de leur donner des informations accessibles et des réponses concrètes à leurs préoccupations.

A l'heure actuelle, il n'existe pas vraiment de programme d'intervention précoce sur la cocaïne en France. Seules des actions sporadiques, dans certains milieux festifs comme les discothèques, ont lieu mais celles-ci visent plutôt à informer. Cependant, des programmes utilisant internet pourraient voir le jour et permettre d'entrer en contact avec des consommateurs de cocaïne tout en garantissant l'anonymat. Ce genre de programme existe déjà pour le cannabis.

VI.2.3. La réduction des risques

La réduction des risques est la mission principale des CAARUD mais elle concerne également les CSAPA. Elle nécessite d'entrer en contact avec les consommateurs, de leur donner des informations et des moyens de consommer en diminuant les risques. Parmi les outils d'information, on peut mentionner les *flyers* et documents divers qui sont conçus avec des consommateurs volontaires et qui permettent d'apporter des informations concrètes et des conseils.

Concernant le matériel de consommation, il est possible aujourd'hui de trouver des kits permettant de diminuer les risques de transmissions d'infections virales, comme le Steribox® destiné aux injecteurs, vendu en pharmacie pour 1€, ainsi que le kit « roule ta paille » : un carnet de feuilles à l'encre non toxique pour faire des pailles, destinés aux usagers de la voie nasale. Ces matériels sont distribués sur des lieux de consommation ainsi que dans certains centres spécialisés.

VI.2.4. L'accompagnement thérapeutique

L'accompagnement thérapeutique des patients cocaïnomanes associe en général des actions visant à modifier les comportements de consommation et des actions visant à réduire les problèmes médico-psychosociaux pré-existants ou consécutifs.

Les principes des actions visant à modifier les comportements de consommation peuvent être résumés en quatre axes :

- l'auto-évaluation de la consommation personnelle, la perception des risques encourus, les bénéfices et les dommages advenus de cette consommation ;
- la prévention de nouveaux dommages ;
- la motivation à changer ;
- la prévention de la rechute.

Avec l'aide d'une thérapie individuelle ou de groupe, ces différentes actions vont permettre d'aboutir, progressivement, à des modifications comportementales de consommation et au maintien de l'abstinence.

Pour réduire les problèmes médico-psychosociaux, il est important d'avoir une action sur chacune des altérations qu'elle soit médicale, psychologique, psychiatrique ou sociale car toutes ces altérations sont des facteurs déclenchant de consommation et des facteurs d'échec des tentatives d'arrêts. Par ailleurs, une action sur le plan familial et relationnel, amical et social, est impérative pour renforcer les liens et éviter l'isolement et la marginalisation.

D'autre part, l'accompagnement thérapeutique va, parfois, nécessiter des phases de soins en milieu résidentiel comme les accueils d'urgence, les Centres Thérapeutiques Résidentiels ou les Communautés Thérapeutiques.

VI.3. Un Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie au CHU de Nancy

L'Unité fonctionnelle d'accueil et de traitement des toxicomanies (UFATT) a été créée en 1982. Elle était à l'origine une association. Quand le CHU l'a reprise en 1994, le Pr Henri Lambert, alors chef du service des urgences, décide de renforcer la prise en charge des toxicomanes. C'est en 2011 que le CHU de Nancy rassemble le CCAA (Centre de Cure Ambulatoire en Alcoologie) et l'UFATT pour fonder le CSAPA (Centre de Soins,

d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie). Cette structure vise à soigner autant l'alcoologie que la toxicomanie. Le chef de service est le Pr Raymund Schwan.

Chaque mois, c'est environ 300 personnes qui consultent pour toxicomanie, soit sur avis de leur généraliste soit par une démarche personnelle. D'autre part, certains consultent parce qu'ils sont soumis par la justice à une mesure d'injonction thérapeutique. Ainsi la motivation et le désir de guérir varient d'un patient à l'autre : « L'important est d'accepter la personne là où elle en est. Sur ces 300 patients, 280 environ sont toxicomanes à l'héroïne », précise le Dr Laprèvote. Une dépendance à laquelle s'ajoutent généralement d'autres addictions : cannabis, psycho stimulants, alcool, tabac.

Au CHU de Nancy un cheminement progressif pour les toxicomanes est prévu de manière à faciliter l'entrée dans le système de soins. Pour les premières consultations, le patient peut se présenter spontanément sans rendez-vous. Il peut garder l'anonymat. Il a la possibilité de voir un soignant très rapidement (infirmier ou éducateur) mais rien n'est précipité : l'équipe du CSAPA se laisse le temps de faire connaissance avec le patient avant de construire une réponse adaptée à ses besoins. Puis un rendez-vous avec un médecin est fixé. Le temps d'attente pour la consultation n'excède en général pas 8 jours.

L'équipe du CSAPA est pluridisciplinaire constituée de médecins généralistes, de psychiatres, de psychologues, d'intervenants sociaux (assistantes sociales et éducateurs), d'infirmiers et d'une diététicienne. Ils ont tous un rôle important à jouer et contribuent à une prise en charge optimale. Chaque patient est suivi par un binôme constitué soit par un médecin et un éducateur soit par un médecin et un infirmier, de façon à lui proposer des rendez-vous toutes les semaines, plusieurs fois par semaine, voire tous les jours. En outre, le rôle des psychiatres est primordial parce que la dépendance est une maladie psychiatrique et qu'elle est souvent associée à d'autres troubles psychiatriques, comme la schizophrénie, les troubles bipolaires ou les troubles de la personnalité.

Le CHU de Nancy fonctionne en étroite collaboration avec une structure intermédiaire appelée L'Echange situé au 7, rue Lionnois à Nancy. C'est un Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour Usagers de Drogues (CAARUD). Les personnes toxicomanes peuvent s'y procurer des seringues stériles, bénéficier d'un dépistage

VIH ou hépatite, rencontrer un infirmier, avoir un repas, laver leur linge, prendre une douche.
Très souvent, l'Echange constitue un premier pas avant de s'orienter vers le CSAPA [161].

VII. La législation de la cocaïne

VII.1. Une substance prohibée

Certains opposants de la prohibition des substances psychoactives avancent qu'il s'agit d'une intrusion dans la vie privée et d'une limite abusive à la liberté personnelle. Les tenants de la prohibition se fondent, quant à eux, sur la responsabilité pénale. Selon la loi, tout individu majeur est responsable de ses actes tant que ceux-ci sont commis de manière délibérée et en toute bonne foi. Mais le problème posé par les drogues psychoactives est qu'elles rendent l'individu intoxiqué non responsable de ses actes en provoquant un dysfonctionnement du cerveau. L'exemple de l'alcool est très parlant : un individu ivre qui prend le volant, persuadé qu'il conduira aussi bien que s'il était à jeun alors qu'il évaluera mal les distances et que ses temps de réaction seront augmentés. Cela ne le concerne pas lui uniquement mais va mettre la communauté en danger.

VII.2. La législation en France

La cocaïne, qu'elle soit sniffée ou fumée, sous forme de poudre (chlorhydrate de cocaïne) ou de base (crack, free-base), est un produit classé stupéfiant et son usage est interdit. En acheter, en consommer, en détenir, en donner, en revendre, en produire, en transporter ou conduire après en avoir consommé sont autant d'infractions à la loi, passibles de sanctions lourdes devant les tribunaux, quelle que soit la quantité de produit incriminée.

Selon l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), en 2006, 93 817 usagers de stupéfiants ont été interpellés, dont 2943 pour usage de cocaïne (en hausse) et 454 pour usage de crack (en baisse). A l'instar des autres pays de l'Union européenne, le juge peut ordonner une injonction thérapeutique plutôt que d'engager des poursuites à l'encontre du contrevenant. En effet, l'infraction à la législation sur les stupéfiants n'entraîne pas nécessairement des poursuites judiciaires. Le Procureur de la République peut renoncer aux poursuites en donnant au toxicomane la possibilité de suivre un traitement : c'est l'injonction thérapeutique. Dans ce cas, le parquet renvoie le toxicomane aux Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (DDASS), qui examinent ensuite les types de soins les plus appropriés.

Le trafic de stupéfiants fait l'objet d'une pénalisation sévère qui s'est durcie depuis la fin des années 80 : les peines encourues peuvent aller jusqu'à la réclusion criminelle à perpétuité et une amende de 7,5 millions d'euros. En 2006, près de 3000 personnes ont été interpellées pour trafic ou usage-revente de cocaïne ou de crack [175].

D'autre part, dans le Vidal 2011, la cocaïne apparaît dans la liste des substances interdites en compétition du Code mondial antidopage entré en vigueur le 1^{er} janvier 2011 dans la catégorie S6 des stimulants.

Le chlorhydrate de cocaïne est présent sous la forme d'une monographie dans la X^{ème} édition de la Pharmacopée Française datant de Janvier 1996 et ce depuis Janvier 1983. Aujourd'hui cette monographie est supprimée et est remplacée par celle de la 7^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne publiée le 15 juillet 2010 et qui a remplacé la 6^{ème} édition à la date du 1^{er} janvier 2011.

Les mises à jour récentes (2009, 2010) de la Pharmacopée Française inscrivent le cocaïer sur la liste des plantes médicinales à la section IV.7.B. des plantes médicinales traditionnellement utilisées en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu. Le cocaïer y est dénommé : *Erythroxylum coca* Lam. et variétés _ *Linaceae* _ feuille = coca.

VII.3. Orientations publiques récentes

La loi du 31 décembre 1970 qui réprime l'usage et le trafic de stupéfiants n'a pas été modifiée en dépit des débats récurrents sur son bien-fondé, mais son application a évolué : les peines d'emprisonnement prévues par la loi pour sanctionner l'usage seul sont proscrites en pratique. Depuis la loi du 5 mars 2007, de nouvelles sanctions, à la fois plus proportionnées et plus faciles à mettre en œuvre, existent pour pénaliser les usagers : elles se présentent sous la forme de stages de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants, organisés sous le contrôle du Procureur de la République ou du Directeur départemental de la protection judiciaire de la jeunesse pour les mineurs. Ils peuvent être prononcés au titre d'une mesure alternative aux poursuites, d'une ordonnance pénale et d'une composition pénale. L'obligation d'accomplir le stage peut aussi être prononcée à titre de peine complémentaire. L'objectif est

de "faire prendre conscience au condamné des conséquences dommageables pour la santé humaine et pour la société de l'usage de tels produits" (article L 131-35-1 du code pénal) [175].

Le Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et la toxicomanie 2008-2011 s'est fixé l'objectif de développer de nouvelles modalités de prise en charge des usagers de cocaïne, rappelant que le nombre de consommateurs de crack ou free base se situe dans une fourchette allant de 6 000 à 10 000 personnes, également réparties entre les Antilles-Guyane et la région parisienne. Jugeant que le dispositif de prise en charge spécialisée, centrée sur les opiacés, souffre de l'absence de protocoles thérapeutiques ou de dispositifs de soins adaptés aux consommations problématiques de cocaïne, le Plan affiche quatre grands objectifs en lien avec la réduction des consommations de crack et de cocaïne :

1. Définir pour la fin de l'année 2008 un référentiel de prise en charge pour les professionnels de santé, en s'appuyant sur un groupe de travail pluridisciplinaire (associer aux spécialistes des addictions les professionnels non spécialisés : cardiologues, urgentistes ...).
2. Initier des programmes ambulatoires expérimentaux de prise en charge des consommateurs de cocaïne au sein des centres de soins spécialisés (CSAPA).
3. Ouvrir des programmes expérimentaux de prise en charge des usagers de cocaïne ou de crack portés par des structures existantes avec hébergement collectif (CSAPA, communautés thérapeutiques).
4. Mobiliser les consultations jeunes consommateurs pour repérer et prendre en charge les consommations à risque dans le cadre de la polyvalence de ces consultations.

Le plan gouvernemental vise aussi à poursuivre les initiatives engagées contre le trafic de cocaïne, la quantité importée vers le marché européen ne cessant de croître (environ 200 tonnes chaque année). En France, le trafic de cocaïne porte désormais sur des quantités importantes (10 tonnes en 2006) et la voie maritime (cargo ou voiliers de plaisance) représente désormais plus de la moitié des saisies réalisées [175]...

Conclusion

La cocaïne est un alcaloïde spécifique du cocaïer : *Erythoxylum coca*, arbrisseau originaire des Andes, mais aussi cultivé en Amérique du Sud, en Indonésie et dans l'Est africain. Les feuilles du cocaïer sont utilisées, de manière empirique, de très longue date par les indigènes des Andes qui les mâchent ou les consomment en infusion pour les aider à résister à la fatigue, au froid et à l'altitude.

La cocaïne est dans l'air du temps. Dans la société actuelle, il faut être performant, actif et branché. La cocaïne permet de donner l'illusion d'aller bien, même quand ça va mal. Elle donne en outre une euphorie mégalomaniacale qui est bien évidemment totalement illusoire. Selon l'opinion générale la cocaïne est considérée comme étant dangereuse. Mais lorsqu'on interroge des usagers, la représentation est différente. Pour eux, c'est un produit qu'ils peuvent maîtriser. Ils voient essentiellement les effets positifs en terme de stimulation.

En raison d'une demande occidentale de plus en plus forte, les pays cultivateurs de cocaïer sont devenus d'importants producteurs de cocaïne. Depuis quelques décennies, de puissants cartels de la drogue se sont développés en Bolivie, au Pérou et surtout en Colombie afin d'approvisionner les Etats-Unis mais aussi l'Europe. Dans ces pays producteurs, la lutte antidroque est très difficile en raison de la corruption facilitée par la pauvreté des populations.

D'abord réservée à une élite, la cocaïne touche désormais tous les milieux sociaux et il est impossible de définir un profil type d'utilisateur. Elle est devenue la deuxième drogue la plus consommée en France derrière le cannabis. Pourtant ses effets sur le cerveau, sur le cœur et sur le système respiratoire, notamment, peuvent être dévastateurs.

De plus, la dépendance à la cocaïne est caractérisée par une polydépendance. Les conséquences sont multiples et dépendent de la voie d'administration. Ainsi, l'association de cocaïne et d'héroïne par voie intraveineuse, augmente le risque de contamination par le VIH et les virus de l'hépatite. Ce risque de contamination est également majoré par l'association de cocaïne et d'alcool induisant des conduites sexuelles non protégées. Le traitement d'une dépendance à la cocaïne est difficile mais le traitement d'une polydépendance est encore plus difficile. En général, on préfère une abstinence totale de toutes les consommations mais, si nécessaire, on peut viser des diminutions intermédiaires de doses. Aussi, il est préférable de

traiter d'emblée toutes les addictions car le maintien d'une consommation peut induire un réflexe de consommation ou relancer le désir de consommer une des autres substances.

Chez la femme enceinte, la consommation de cocaïne entraîne une augmentation de fréquence de certaines pathologies obstétricales et cardiovasculaires pouvant s'accompagner d'anomalies du développement chez l'enfant. Cependant, il apparaît difficile de séparer ce qui est directement dû à la cocaïne de ce qui est lié aux autres consommations souvent associées (alcool et tabac notamment) et surtout au style de vie souvent chaotique de la mère et de son entourage. Bien qu'il semble qu'une exposition prénatale à la cocaïne ait des conséquences moins importantes que celles très graves de l'alcool et du tabac, les risques existent bien et peuvent être très inquiétants.

Les avancées majeures en neurobiologie, en génétique ainsi qu'en imagerie cérébrale ont permis de mieux comprendre les mécanismes de l'addiction à la cocaïne. Et, bien qu'il n'existe, aujourd'hui, aucun traitement pharmacologique validé, de nombreux travaux sont en cours pour explorer la possibilité d'une approche médicamenteuse de l'aide au sevrage de la cocaïne. Si aucun des produits testés n'a pour l'instant reçu une AMM dans cette indication, il est intéressant de savoir qu'ils sont des pistes futures. Les deux marqueurs sur lesquels ces molécules pharmacologiques doivent agir sont l'euphorie et le *craving*. Il convient de distinguer la période de sevrage de celle de prévention de rechute afin d'adapter au mieux la thérapie qui sera ciblée sur un ou plusieurs agent(s) pharmacologique(s) associé(s) à une psychothérapie, le tout adapté à chaque période clinique.

Le rôle du pharmacien dans la dépendance à la cocaïne comme dans les autres toxicomanies est très important. Il a essentiellement un rôle dans la prévention et dans la réduction des risques. Par exemple, concernant les consommateurs de cocaïne injectée, la pharmacie constitue le lieu où ils peuvent acheter leur matériel stérile d'injection et être sensibilisés aux pratiques d'injection limitant au maximum les risques de transmissions virales.

L'équipe officinale peut discuter avec le patient, l'écouter et lui donner des conseils. Elle peut également l'encourager à changer de comportement. La pharmacie constitue un lieu privilégié d'information et de conseil. De nombreuses occasions sont offertes au pharmacien pour intervenir auprès des usagers de cocaïne. Il est important qu'il soit capable d'identifier ces opportunités lui permettant de communiquer sur ce sujet. Les pharmaciens sont les

premiers et parfois les seuls professionnels de santé que les usagers peuvent contacter facilement. Il est donc important pour eux de connaître toutes les toxicomanies incluant la cocaïnomanie. Ils doivent être capables d'identifier les toxicomanes mais sans les juger, en faisant preuve d'empathie et de gentillesse, en les écoutant afin de les aider au mieux. Il faut leur faire comprendre que l'on connaît leur situation mais sans le dire clairement, il faut se positionner comme une aide possible (distribuer des supports d'information etc.) et informer sur les risques réellement encourus. Il convient d'insister en cas de grossesse qui constitue la période la plus critique. Il faut encourager les personnes en cours de traitement et les féliciter de l'observance. Concernant les usagers non encore traités, ils doivent pouvoir bénéficier à l'officine d'une orientation en vue d'une prise en charge. Il est donc important que le pharmacien soit lui-même informé des ressources disponibles pour la prise en charge des sujets cocaïnomanes et celui-ci doit pouvoir fournir des supports d'informations écrits que les patients peuvent emporter à leur domicile.

Bibliographie :

1. AHARONOVICH E, HASIN D, BROOKS AC, et al. Cognitive deficits predict low treatment retention in cocaine dependent patients. *Drug Alcohol Depend*, 2006 ; 81 (3) : 313-322.
2. AL-MOTABAGAN MA, MOHAMED AS. Congenital malformations in mice induced by addiction to alcohol and cocaine. *East Afr Med J*, 2005 ; 82 : 433-438.
3. ARIAS AJ, GELERNTER J, CHANG G, et al. Correlates of cooccurring ADHD in drug-dependant subjects : prevalence and features of substance dependence and psychiatric disorders, *Addict Behav*, 2008 ; 33 (9) : 1199-1207.
4. ARNOLD R, JOHNSON C, McNULTY B, GAISIE G. Substantia nigra MR imaging signal changes and cardiomyopathy following prenatal exposure to cocaine and heroin. *Am J Neuroradiol*, 2008 ; 29 (4) : 828-829.
5. AVANTS B, HURT H, GIANETTA J et al. Effects of heavy in utero cocaine exposure on adolescent caudate morphology. *Pediatric Neurol*, 2007 ; 37 (4) : 275-279.
6. BADA HS, DAS A, BAUER CR, SHANKARAN S, et al. Impact of prenatal cocaine exposure on child behaviour problems through school age. *Pediatrics*, 2007 ; 119 : 348-359.
7. BALLON N, LACOSTE J, CHARLES-NICOLAS A. Cocaïne et crack. In : M Reynaud. *Traité d'addictologie*. Paris, Flammarion médecine-sciences, 2006 ; 91 : 598-607.
8. BANDSTRA ES, BURKETT G. Maternal-fetal and neonatal effects in utero cocaine exposure. *Semin Perinatol*, 1991 ; 15 : 288-301.
9. BATEMAN DA, CHIRIBOGA CA. Dose-response effect of cocaine on newborn head circumference. *Pediatrics*, 2000 ; 106 (3) : E33.
10. BAUER CR, LANGER JC, SHANKARAN S, et al. Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2005 ; 159 : 824-834.
11. BEAUSSART M.P., « Le cocainisme collectif », Société clinique de médecine mentale, séance du 18 nov. 1912.
12. BEEGHLY M, MARTIN B, ROSE-JACOBS R, et al. Prenatal cocaine exposure and children's language functioning at 6 and 9,5 years : moderating effects of child age, birthweight, and gender. *J Pediatr Psychol*, 2006 ; 31 : 98-115.
13. BERG OC, SCHMIDT CF. *Collection de planches médicinales*. Leipzig, 1863.
14. BERGER SP, HALL S, MICKALIAN JD, et al. Haloperidol antagonism of cue-elicited cocaine craving. *Lancet*, 1996 :504-508.
15. BIERUT LJ, STRICKLAND JR, THOMPSON JR, et al. Drug use and dependence in cocaine dependent subjects, community-based individuals, and their siblings. *Drug Alcohol Depend*, 2008 ; 95 : 14-22.

16. BRICKNER ME, WILLARD JE, EICHORN EJ et coll. Left ventricular hypertrophy associated with chronic cocaine abuse. *Circulation*, 1991 ; 84 : 1130-1135.
17. BRODIE JD, FIGUEROA E, LASKA EM, Dewey SL : Safety and efficacy of gamma-vinyl GABA (GVG) for the treatment of methamphetamine and/or cocaine addiction. *Synapse* 2005, 55(2) : 122-125.
18. CAMERON DL, WILLIAM JT. Cocaine inhibits GABA release in the VTA through endogenous 5-HT. *J Neurosci*, 1994 ; 14 (11 pt 1) : 6763-6767.
19. CAMI J, FARRE M. « Drug addiction. » *N Engl J Med*, 2003 ; 349 (10) : 975-986.
20. CARLEZON WA, NESTLER EJ. Elevated levels of GluR1 in the midbrain : a trigger for sensitization to drugs of abuse ? *Trends Neurosci*, 2002 : 610-615.
21. CARROLL KM, FENTON LR, BALL SA, et al. Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients : a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2004, 61(3) : 264-272.
22. CARROLL KM, NICH C, BALL SA, et al. One-year follow-up of disulfiram and psychotherapy for cocaine alcohol users : sustained effects of treatment. *Addiction* 2000 ; 95 (9) : 1335-1349.
23. CARROLL KM, ROUNSAVILLE BJ, GORDON LT, et al. Psychotherapy and pharmacotherapy for ambulatory cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry*, 1994 ; 51 (3) : 177-187.
24. CARROLL KM, ROUNSAVILLE BJ, NICH C, et al. Integrating psychotherapy and pharmacotherapy for cocaine dependence : results from a randomized clinical trial. *NIDA Res Monogr*, 1995 ; 150 : 19-35.
25. CHANEY NE, FRANKE J, WADLINGTON WB. Cocaine convulsions in a breast-feeding baby. *J Pediatr*, 1988 ; 112 : 134-135.
26. CHASNOFF IJ, BURNS WJ, SCMOLL SH, Burns KA. Cocaine use in pregnancy. *N England J Med*, 1985 ; 313 : 666-669.
27. CHASNOFF IJ, LEWIS DE, SQUIRES L. Cocaine intoxication in a breast-fed infant *Pediatrics*, 1987 ; 80 : 936-938.
28. CLEMENT R, FORNES P, LECOMTE D. Le syndrome du « bodypacker ». *Presse Med*, 2001 ; 30 : 264-267.
29. Cocaine Hallucinations. *Science*, 1889. 14 (354) : 332.
30. Collection échantillothèque de la Faculté de Pharmacie de Nancy
31. Committee On Drugs. The transfert of drugs and others chemicals into human breast milk. *Pediatrics*, 1994 ; 93 : 137-150.
32. CONE-WESSON B. Prenatal alcohol and cocaine exposure : influences on cognition, speech, language and hearing. *J Communication Disorders*, 2005 ; 38 : 279-302.

33. CONWAY KP, COMPTON W, STINSON FS, et al. Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders : results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*, 2006 ; 67 (2) : 247-257.
34. COPPEL A. Enquête exploratoire portant sur la consommation de stimulants auprès des jeunes habitants des cités de la Région parisienne. Paris, Direction générale de la santé, 2006.
35. DI CHIARA G, IMPERATO A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988 ; 85 : 5274-5278.
36. DIXON L, HAAS G, WEIDEN PJ, et al. Drug abuse in schizophrenic patients : clinical correlated and reasons for use. *Am J Psychiatry*, 1991 ; 148 (2) : 224-230.
37. DOMIC Z. Coca et cocaïne. Paris, Presses Universitaires de France, 1992, 228 pages.
38. DURAND DJ, ESPINOZA AM, NICKERSON BG. Association between prenatal cocaine exposure and sudden infant death syndrome. *J Pediatr*, 1990 ; 117 : 909-911.
39. FARES I, Mc CULLOCH KM, RAJU TNK. Intrauterine cocaine exposure and the risk of sudden infant death syndrome : a meta-analysis. *J Perinatol*, 1997 ; 17 : 179-182.
40. FOLTIN RW, FISHMAN MW, PIPPEN PA, KELLY TH, et al. Behavioral effects of cocaine alone and in combination with ethanol or marijuana in humans. *Drug Alcohol Depend*, 1993. 32 (2) : p. 93-106.
41. FONTAINE A., FONTANA C., VERCHERE C., VISCHI R., et al. Pratiques et représentations émergentes dans le champ de l'usage de drogues en France. Paris, OFDT, 2001 : 272.
42. FRANCK DA, AUGUSTYN M, KNIGHT WG, et al. Growth, development, and behaviour in early childhood following prenatal cocaine exposure. *JAMA*, 2001 ; 285 : 1613-1625.
43. FRANCK DA, JACOBS RR, BEEGHLY M, et al. Level of prenatal cocaine exposure and scores on the Bailey scales of infant development : modifying effects of caregiver, early intervention, and birth weight. *Pediatrics*, 2002 ; 110 : 1143-1152.
44. FREUD S. De la cocaïne (écrits réunis par R. Byck). Paris, Presses universitaires de France, 1976 : 350 pages.
45. GEORGE TP, CHAWARSKI MC, PAKES J, et al. Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in buprenorphine maintained subjects : a preliminary trial. *Biol Psychiatry*, 2000 ; 47 : 1080-1086.
46. GOLDSTEIN RZ, VOLKOW ND. « Drug addiction and its underlying neurobiological basis : neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. » *Am J Psychiatry*, 2002 ; 159 (10) : 1642-1652.
47. GONZALEZ G, DESAI R, SOFUOGLU M, et al. Clinical efficacy of gabapentin versus tiagabine for reducing cocaine use among cocaine dependent methadone-treated patients. *Drug Alcohol Depend*, 2007 ; 87 : 1-9.

48. GONZALEZ G, SEVARINO K, Sofuoglu M, et al. Tiagabine increases cocaine-free urines in cocaine-dependent methadone-treated patients : results of a randomized pilot study. *Addiction* 2003, 98(11) : 1625-1632.
49. GOSSOP M, CARROLL KM. Disulfiram, cocaine, and alcohol : two outcomes for the price of one? *Alcohol and Alcoholism*, 2006 ; 41 : 119-120.
50. GRABOWSKI J, RHOADES H, SCHMITZ J, et al. Dextroamphetamine for cocaine-dependence treatment : a double-blind randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2001, 21(5) : 522-526.
51. GRABOWSKI J, RHOADES H, STOTTS A, et al. Agonist-like or antagonist-like treatment for cocaine dependence with methadone for heroin dependence : two double-blind randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(5) : 969-981.
52. GRANT BF, CHOU SP, GOLDSTEIN RB, et al. Prevalence, correlates, disability of personality disorders in the United States : results from sthe national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry*, 2004 ; 65 (7) : 948-958.
53. GRANT BF, HARFORD TC. Concurrent and simultaneous use of alcohol with cocaine : results of a national survey. *Drug Alcohol Depend*, 1990 ; 25 : 97-104.
54. GRASSI MC, CIOCE AM, GIUDICI FD, et al. Short-term efficacy of Disulfiram or Naltrexone in reducing positive urinalysis for both cocaine and cocaethylene in cocaine abusers : a pilot study. *Pharmacol Res*, 2007 ; 55 : 117-121.
55. GRESSENS P, MESPLES B, SAHIR N, et al. Environmental factors and disturbances of brain development. *Semin Neonatol*, 2001 ; 6 : 185-194.
56. HAGLUND B, CNATTINGIUS S. Cigarette smoking as a risk factor for sudden infant death syndrome : a population-based study. *Am J Public Health*, 1990 ; 80 : 29-32.
57. HAIM DY, LIPPMAN ML, GOLDBERG SK et coll. The pulmonary complications of crack cocaine. *Chest*, 1995 ; 107 : 233-240.
58. HAVASSY BE, ARNS PG. Relationship of cocaine and other substance dependence to well-being of high-risk psychiatric patients. *Psychiatr Serv*, 1998 ; 49 (7) : 935-940.
59. HEIL SH, BADGER GJ, HIGGINS ST. Alcohol dependence among cocaine-dependent outpatients : demographics, drug use, treatment outcome and other characteristics. *J Stud Alcohol*, 2001 ; 62 : 14-22.
60. HERRERO MJ, DOMINGO-ALVANY A, TORRENS M, et al. Psychiatric comorbidity in young cocaine users : induced versus independent disorders. *Addiction*, 2008 ; 103 (2) : 284-293.
61. HIGGINS ST, ALESSI SM et al. Voucher-based incentives. A substance abuse treatment innovation. *Addict Behav*, 2002 ; 27 (6) : 887-910.
62. HOLLANDER JE. The management of cocaine-associated myocardial ischemia. *N Engl J Med*, 1995 ; 333 : 1267-1272.
63. HULSE GK, ENGLISH DR, MILNE E, et al. Maternal cocaine use and low birth weight newborns : a meta-analysis. *Addiction*, 1997 ; 92 : 1561-1570.

64. HYMAN SM, PALIWAL P, SINHA R. Childhood maltreatment, perceived stress, and stress-related coping in recently abstinent cocaine dependent adult. *Psychol Adult Behav*, 2007 ; 21 (2) : 233-238.
65. INGOLD F. Approche ethnographique de la consommation de cocaïne à Paris. Paris, IREP, 1992 : 52.
66. INPES, Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé. Baromètre santé 2005.
67. INSTITUT NATIONAL DES HAUTES ETUDES DE SECURITE. Cahiers de la sécurité, juillet-septembre 2008 ; 5
68. JACKSON HJ, BRUGESS PM. Personality disorders in the community : a report from the Australian National Survey of Mental health and Wellbeing. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2000 ; 35 (12) : 531-538.
69. JOHNSON BA, ROACHE JD, ARR-DAOUD N, et al. A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of ondansetron in the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*, 2006, 84(6): 256-263.
70. KARILA L, COSCAS S, BENYAMINA A, et al. L'addiction à la cocaïne : données actuelles. *Revue du praticien Médecine Générale*, 2007 ; 21 : 790-793.
71. KARILA L, MAHAUT C, COSCAS S, et al. Altérations cognitives liées à l'usage de cocaïne : une revue de la littérature. *Alcoologie Addictologie*, 2007 ; 29 (1) : 33-43.
72. KARILA L, REYNAUD M. Addiction à la cocaïne. *Médecine-Sciences Flammarion*, 2007 ; 129 pages.
73. KARILA L., Dictionnaire des addictions, Paris, Phase 5, 2007.
74. KENNA GA, NIELSEN DM, MELLO P, et al. Pharmacotherapy of dual substance abuse and dependence. *CNS Drugs*, 2007 ; 21 : 213-237.
75. KHALSA H, PAREDES A, ANGLIN MD. The role of alcohol in cocaine dependence. *Recent Dev Alcohol*, 1992 ; 10 : 7-35.
76. KIRBY KC, LAMB RJ, IGUCHI MY, et al. Situations occasioning cocaine use and cocaine abstinence strategies. *Addiction*, 1995 ; 90 : 1241-1252.
77. KUMA A, CHOI KH, RENTHAL W, et al. Chromatin remodelling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum. *Neuron*, 2005 ; 48(2) : 303-314.
78. LAROWE SD, MARDIKIAN P, MALCOLM R, et al. Safety and tolerability of N-acetylcysteine in cocaine-dependent individuals. *Am J Addict*, 2006 ; 15(1) : 105-110.
79. LEGLEYE S, BECK F, SPILKA S, et al. Drogues à l'adolescence en 2005 – Niveaux, contextes d'usage et évolutions à 17 ans en France – Résultats de la cinquième enquête nationale ESCAPAD. St Denis, OFDT, 2007 : 77.
80. LEJUEZ CW, ZVOLENSKY MJ, DAUGHTERS SB, et al. Anxiety sensitivity : a unique predictor of dropout among innercity heroine and crack/cocaine users in residential substance use treatment. *Behav Res Ther*, 2008 ; 46 (7) : p. 811-818.

81. LEPERE B, CHARBIT B. Cardiovascular complications of cocaine use : recent points on cocaethylene toxicity. *Ann Med Interne (Paris)*, 2002 ; 153 (3 Suppl) : 1S45-6.
82. LEVIN FR, EVANS SM, BROOKS DJ, GARAWI F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD : double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend*, 2007 : 20-29.
83. LEVIN FR, EVANS SM, VOSBURG SK, et al. Impact of attention-deficit hyperactivity disorder and other psychopathology on treatment retention among cocaine abusers in a therapeutic community. *Addict Behav*, 2004 ; 29 (9) : 1875-1882.
84. LEVINE SR, WASHINGTON JM, MOEM M. Crack-associated stroke. *Neurology*, 1987 ; 37 : 1092-1093.
85. LIDOW MS. Consequences of prenatal cocaine exposure in non-human primates. *Developmental Brain Research*, 2003 ; 147 : 23-36.
86. LIM KO, CHOI SJ, POMARA N, et al. JP. Reduced frontal white matter integrity in cocaine dependence : a controlled diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry*, 2002 ; 51 (11) : 890-895.
87. LINARES TJ, SINGER LT, KIRCHNER HL, et al. Mental health outcomes of cocaine-exposed children at 6 years of age. *J Pediatr Psychol*, 2006 ; 31 : 89-97.
88. LIU X, MATOCHIK JA, CADET JL, LONDON ED. Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers : a magnetiv resonance imaging study. *Neuropsychopharmacology*, 1998 ; 18 : 243-252.
89. LONDON ED, CASCELLA NG, WONG DF et al. Cocaine-induced reduction of glucose utilization in human brain. A study using positron emission tomography and [fluorine 18]-fluorodeoxyglucose. *Arch Gen Psychiatry*, 1990 ; 47 (6) : 567-574.
90. LUMENG JC, CABRAL HJ, GANNON K, et al. Pre-natal exposures to cocaine and alcohol and physical growth patterns to age 8 years. *Neurotoxicol Teratol*, 2007 ; 29 : 446-457.
91. MAGURA S, ROSENBLUM A. Modulating effects of alcohol use on cocaine use. *Addict Behav*, 2000 ; 25 : 117-122.
92. MARDIKIAN PN, LAROWE SD, HEDDEN S, et al. An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence : a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007 ; 31 : 389-394.
93. MARGOLIN A, KOSTEN TR, AVANTS SK, et al : A multicenter trial of bupropion for cocaine dependence in methadone-maintained patients. *Drug Alcohol Depend*, 1995 ; 40(2) : 125-131.
94. MARLATT GA, GORDON JR. Relapse prevention : maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors. New York, Guilford Press, 1985.
95. MINNES S, SINGER LT, HUMPHREY-WALL R, SATAYATHUM S. Psychosocial and behavioral factors related to the post-partum placements of infants to cocaine-using women. *Child Abuse Neglect*, 2008 ; 32 : 353-366.

96. MITSUHIRO SS, CHALEM E, DE MORAES BARROS MC, et al. Prevalence of cocaine and marijuana use in the last trimester of adolescent pregnancy : socio-demographic, psychosocial and behavioural characteristics. *Addictive Behaviors*, 2007 ; 32, 392-397.
97. MOELLER FG, HASAN KM, STEINBERG JL et al. Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects : diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology*, 2005 ; 30 : 610-617.
98. MONGA M. The effects of cocaine on myometrial contractile activity : basic mechanisms. *Semin Perinatol*, 1996 ; 20 : 140-146.
99. MOONEY ME, SCHMITZ JM, MOELLER FG, GRABOWSKI J. Safety, tolerability and efficacy of levodopa-carbidopa treatment for cocaine dependence : two double-blind, randomized, clinical trials. *Drug Alcohol Depend*, 2007 : 214-223.
100. MORTIMER WG. De la coca à la cocaïne. Paris, Ed. Utz, 1992 : 189 pages.
101. NAHAS G. La drogue, Bilan scientifique et médical, Propriétés, Effets. Ed. Guibert, 1994 : 332 pages.
102. NEGUS SS, MELLO NK. Effects of chronic d-amphetamine treatment on cocaine- and food-maintained responding under a progressive-ratio schedule in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*, 2003 ; 167(3) : 324-332.
103. NORRHOLM SD, BIBB JA, NESTLER AJ, et al. Cocaine-induced proliferation of dendritic spines in nucleus accumbens is dependent on the activity of cyclin-dependent kinase-5. *Neuroscience*, 2003 ; 116 (1) : 19-22.
104. O'CONNOR PG, OLIVETO AH, SHI JM, et al. A randomized trial of buprenorphine maintenance for heroin dependence in a primary care clinic for substance users versus a methadone clinic. *Am J Med*, 1998 ; 105 : 100-105.
105. OEDT, Observatoire Européen Des Drogues et Toxicomanies. Rapport annuel 2007 : état du phénomène de la drogue en Europe. Luxembourg : Office des publications officielles des communautés européennes, 2007.
106. OEDT, Observatoire Européen Des Drogues et Toxicomanies. Rapport annuel 2008 : état du phénomène de la drogue dans l'Union européenne et en Norvège. Luxembourg : Office des publications officielles des communautés européennes, 2008 : 90.
107. OFDT, Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. Drogues et dépendances, données essentielles. Paris, La découverte, 2005 : 202.
108. OFDT, Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. Enquête ESCAPAD 2005.
109. OFDT, Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. Rapport 2007.
110. Office contre la drogue et le crime des Nations Unies. Rapport mondial sur les Drogues 2007.

111. Office contre la drogue et le crime des Nations Unies. Rapport sur la situation du trafic de cocaïne en Afrique de l'Ouest. Octobre 2007.
112. OGUNYEMI D, HERNANDEZ-LOERA GE. The impact of antenatal cocaine use on maternal characteristics and neonatal outcomes. *Matern Fetal Neonatal Med*, 2004 ; 15 : 253-259.
113. Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS). Communiqué de presse du 5 mars 2008.
114. Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS). Rapport annuel 2007.
115. PATKAR AA, MANNELLI P, PEINDL K, et al. Changes in tobacco smoking following treatment for cocaine dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2006 ; 32 : 135-148.
116. PELLET JD, STEIN P. Tout savoir sur la cocaïne. *Favre*, 2006 ; 21-40.
117. PELLET JD, STEIN P. Tout savoir sur la cocaïne. *Favre*, 2006 ; 99-110.
118. PETTINATI HM, KAMPMAN KM, LYNCH KG, et al. A double blind, placebo-controlled trial that combines disulfiram and naltrexone for treating co-occurring cocaine and alcohol dependence. *Addict Behav*, 2008 ; 33(5) : 651-667.
119. POLING J, OLIVETO A, PETRY N, et al. Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. *Arch Gen Psychiatry*, 2006 ; 63(2) : 219-228.
120. POTTIEGER AE, TRESSELS PA, INCIARDI JA, ROSALES TA. Cocaine use patterns and overdose. *J Psychoactiv Drugs*, 1992 ; 24 (4) : 399-410.
121. RAO H, WANG J, GIANNETTA J et al. Altered resting cerebral blood flow in adolescents with in utero cocaine exposure revealed by perfusion functional MRI. *Pediatrics*, 2007 ; 120 (5) : 1245-1254.
122. RICHARD D. La coca et la cocaïne. *Que sais-je*, 1994 ; 3-7.
123. RICHARDSON GA, GOLDSCHMIDT L, WILLFORD J. The effects of prenatal cocaine use on infant development. *Neurotoxicol Teratol*, 2008 ; 30 : 96-106.
124. RINGEN PA, MELLE I, BIZKENAES AB, et al. Illicit drug use in patients with psychotic disorders compared with that in the general population : a cross-sectional study. *Acta Psychiatr Scand*, 2008 ; 117 (2) : 133-138.
125. RIVKIN MJ, DAVIS PE, LEMASTER JL et al. Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco, and marijuana. *Pediatrics*, 2008 ; 121 (4) : 741-750.
126. ROSSELLI M, ARDILA A. Cognitive effects of cocaine and polydrug abuse. *J Cline Exp Neuropsychol*, 1996 ; 18 (1) : 122-135.
127. ROUNSAVILLE BJ, ANTON SF, CARROLL K, et al. Psychiatric diagnoses of treatment-seeking cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry*, 1991 ; 48 : 43-51.

128. ROUNSAVILLE BJ. Treatment of cocaine dependence and depression. *Biol Psychiatry*, 2004 ; 56 (10) : 803-809.
129. SALISBURY AL, LESTER BM, SEIFER R, et al. Prenatal cocaine use and maternal depression ; effects on infant neurobehavior. *Neurotoxicol Teratol*, 2007 ; 29 : 331-340.
130. SALOMON L, LANTERI C, GLOWINSKI J, TASSIN JP. Behavioral sensitization to amphetamine results from an uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006 ; 103 (19) : 7476-7481.
131. SATRAN A, BART BA, HENRY CR et coll. Increased prevalence of coronary artery Aneurysms among cocaine users. *Circulation*, 2005 ; 111 : 2424-2429.
132. SCHOTTENFELD RS, PAKES JR, OLIVETO A, et al. Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Arch Gen Psychiatry*, 1997 ; 54 : 713-720.
133. SHEARER J, WODAK A, VAN BEEK I, et al. Pilot randomized double blind placebo-controlled study of dexamphetamine for cocaine dependence. *Addiction*, 2003 ; 98(8) : 1137-1141.
134. SINGER L, ARENDT R, MINNES S. Neurobehavioral outcomes of cocaine-exposed infants. *Neurotoxicol Teratol*, 2000 ; 22 : 653-666.
135. STOOPS WW, LILE JA, LOFWALL M, RUSH CR. The safety, tolerability, and subject-rated effects of acute intranasal cocaine administration during aripiprazole maintenance. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2007 ; 33(6) : 769-776.
136. STRAIN EC, STITZER ML, LIEBSON IA, BIGELOW GE. Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid-dependent cocaine users. *Psychopharmacology (Berl)*, 1994 ; 116 : 401-406.
137. STRAIN EC, STITZER ML, LIEBSON IA, BIGELOW GE. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am J Psychiatry*, 1994 ; 151 : 1025-1030.
138. STRICKLAND TL, MENA I, VILLANUEVA-MEYER J, et al. Cerebral Perfusion and neuropsychological consequences of chronic cocaine use. *J Neuropsychiatry Clin, Neurosci*, 1993 ; 5 : 419-427.
139. SUSSKIND H, WEBER DA, ATKINS HL et coll. Does detoxification reverse the acute lung injury of crack smokers ? *Nucl Med Commun*, 1996 ; 17 : 963-970.
140. VAN GORP W, ALTSHULER L, THEBERGE D, MINTZ J. Declarative and procedural memory in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 1999 ; 46 (4) : 525-531.
141. VOCCI F, LING W. Medications development : successes and challenges. *Pharmacol Ther* 2005 ; 94-108.
142. VOLKOW ND, FOWLER JS, WANG GJ et al. Reproducibility of repeated measures of ¹¹C-raclopride binding in the human brain. *J Nucl Med*, 1993a ; 34 : 609-613.

143. VOLKOW ND, FOWLER JS, WANG GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies : brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*, 2004 ; 47 suppl 1 : 3-13
144. VOLKOW ND, FOWLER JS, WOLF AP et al. Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *Am J Psychiatry*, 1991 ; 148 : 621-626.
145. VOLKOW ND, MULLANI N, GOULD KL et al. Cerebral blood flow in chronic cocaine users : a study with positron emission tomography. *Br J Psychiatry*, 1988 ; 152 : 641-648.
146. VOLKOW ND, WANG GJ, FOWLER JS, et al. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature*, 1997 : 386 (6627) : 830-833.
147. VORSPAN F, BELLAIS L, KLEUZER L, LEPINE J. An Open-Label Study of aripiprazole in nonschizophrenic crack dependent patients. *J Clin Psychopharmacol*, 2008 ; 28 : 570-572.
148. WALLACE BC. Psychological and environmental determinants of relapse in crack cocaine smokers. *J Subst Abuse Treat*, 1989 ; 6 : 95-106.
149. WEISS RD, MIRIN SM, BARTEL RL. Cocaine (2nd ed.). Washington, DC : American Psychiatric Press, 1994.
150. WEISS RD, OSTACHER MJ, OTTA MW, et al. Does recovery from substance use disorder matter in patients with bipolar disorder? *J Clin Psychiatry*, 2005 ; 66 (6) : 730-5 ; quiz 808-809.
151. WILLIAMSON A, DARKE S, ROSS J, TEESSON M. The effect of baseline cocaine use on treatment outcomes for heroin dependence over 24 months : findings from the Australian Treatment Outcome Study. *J Subst Abuse Treat*, 2007 ; 33 : 287-293.
152. WU L., BLAZER D., PATKAR A., STITZE M., WAKIM P., BROONER R., « Heterogeneity of stimulant Dependence : a National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network Study », *Am J Addict*, 2009.

Sites web :

153. Anonyme (page consultée le 13 mars 2012). http://fr.wikipedia.org/wiki/Classification_APG_III
154. Anonyme (page consultée le 4 avril 2012). http://fr.wikipedia.org/wiki/Nicolas_Monardes
155. Anonyme (page consultée le 6 avril 2012). <http://www.irbms.com/rubriques/Dopage/cocaine-sport-dopage.php>
156. Anonyme (page consultée le 9 février 2012). *Erythroxyllum coca*. http://www.lemasdamandine.fr/modules/com_expose/erythroxyllum-coca-657.html
157. Anonyme (page consultée le 9 février 2012). <http://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Cocaine-from-xtal-1983-3D-balls.png>
158. BOULANGER D., DEFRAIGNE V. (page consultée le 4 avril 2012). *Coke au travail, comme sur des rails ?* <http://www.infocom.ulg.ac.be/?p=1628>
159. Caducee.net (page consultée le 9 février 2012). *La dissection aortique : une complication potentielle de la prise de "crack"*. <http://www.caducee.net/breves/breve.asp?idb=3525&mots=all>
160. CARCEL JP (page consultée le 9 février 2012). *Conseils Aide et Action contre la Toxicomanie*. <http://www.caat.online.fr/drogues/cocaine.htm>
161. CareVox (page consultée le 11 mars 2012). *Toxicomanie et addictions : combattre la dépendance sans tabou au CHU de Nancy*. <http://www.carevox.fr/medicaments-soins/article/toxicomanie-et-addictions>
162. CHAYET D. (page consultée le 16 mars 2013). *La cocaïne est de plus en plus consommée en France*. <http://www.lefigaro.fr/actualite-france/2010/02/05/01016-20100205ARTFIG00008-la-cocaine-est-de-plus-en-plus-consommee-en-france-.php>
163. DMG PARIS DIDEROT : Revue de presse (page consultée le 9 février 2012). *Addictions à la cocaïne : de nouvelles pistes thérapeutiques*. http://www.bichat-larib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero_resume=66
164. Drogues Info Service (page consultée le 9 mars 2012). <http://www.drogues-info-service.fr/>
165. DUMONT A (page consultée le 9 février 2012). *Approche cognitivo-comportementale de l'addiction à la cocaïne*. <http://resources.metapress.com/pdf-preview.axd?code=t7u5912g53x731m7&size=largest>
166. EurekaSanté (page consultée le 9 mars 2012). <http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-oliore01-LIORESAL.html>
167. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (page consultée le 9 février 2012). *Cocaïne et crack*. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cocaine/fr#chemistry>

168. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (page consultée le 9 mars 2012). *Rapport annuel 2010 : Etat du phénomène de la drogue en Europe*.
http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_120104_FR EMCDDA_AR2010_FR.pdf
169. Guidebolivia.com (page consultée le 9 février 2012).
http://www.guidebolivia.com/valle/fr_flore.htm#nogo
170. Infor-Drogues asbl (page consultée le 24 février 2012). *La cocaïne et le crack*
<http://www.infordrogues.be/index.php/produits/cocaine-a-crack/141>
171. Institut suisse de prévention de l'alcoolisme et autres toxicomanies (page consultée le 9 février 2012). *Info-drogues cocaïne*. <http://www.prevention.ch/cocaine.htm>
172. La Voix du Nord (page consultée le 6 avril 2012). *La cocaïne, drogue du show-bizz*.
http://www.lavoixdunord.fr/France_Monde/actualite/Secteur_France_Monde/2010/09/16/article_la-cocaine-droque-du-show-biz.shtml
173. Narconon International (page consultée le 24 février 2012). *Réadaptation, informations et éducation sur les drogues*. <http://fr.narconon.org/information-drogues/cocaine-histoire>
174. Nouvelobs.com (page consultée le 9 février 2012). *Un vaccin anti-cocaïne prometteur*.
<http://tempsreel.nouvelobs.com/societe/20091005.OBS3632/un-vaccin-anti-cocaine-prometteur.html>
175. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (page consultée le 9 février 2012). *Cocaïne et crack : cadre légal et orientations publiques récentes*.
<http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/cocaine/reponses.html>
176. Panacea Healthcare (page consultée le 9 février 2012). <http://detox-centres.com/drugs/crack-detox>
177. RICHARD D, SENON JL. *La cocaïne. Aspect pharmacologiques et cliniques*. (page consultée le 24 février 2012).
http://www.cirddalsace.fr/docs/revue_toxibase/pdf/dossier_coke.pdf
178. TASSIN JP (page consultée le 24 février 2012). *Mécanismes d'action de la cocaïne sur le cerveau*. http://www.pistes.fr/swaps/58_229.htm
179. Venton Lab Group (page consultée le 9 février 2012).
<http://test.faculty.virginia.edu/ventongroup/projects.html>
180. Vulgaris-médical (page consultée le 9 février 2012). *Vulgaris-médical*.
<http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/infections-et-toxicomanie-9359.html>

Laboratoire :

181. Nomenclature du laboratoire Boiron

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 1^{er} Juin 2012**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**présenté par **Bastien THOUVENIN**Sujet :**Coca et cocaïne : De l'usage traditionnel à l'addiction**Jury :Président : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR
Directeur : Mme Blandine MOREAUJuges : M. Alain MOREAU
Mme Martine LAMBINET

Vu,

Nancy, le 27 Avril 2012

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

Mme Dominique LAURAIN-MATTAR

Mme Blandine MOREAU



Vu et approuvé,

Nancy, le

04 Mai 2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Vu,

Nancy, le 11.05.2012

L'Administrateur Provisoire de l'UDL,

**Jean-Pierre FINANCE**

N° d'enregistrement : 3967

N° d'identification :

TITRE :

COCA ET COCAINE : DE L'USAGE TRADITIONNEL A L'ADDICTION

Thèse soutenue le 1er juin 2012

Par Bastien THOUVENIN

RESUME :

La cocaïne est la deuxième drogue consommée en Europe derrière le cannabis. Elle s'est diffusée bien au-delà de son milieu originel, elle jouit d'une bonne image et son prix baisse. L'origine de la cocaïne est l'Amérique latine, 95% du trafic arrive par la mer, mais d'autres voies sont utilisées : la route ainsi que les voies aériennes par le biais des « mules », ces passeurs qui peuvent ingérer de la cocaïne enrobée dans du latex. L'Afrique de l'Ouest prend une part de plus en plus importante dans l'acheminement de la drogue vers l'Europe. En Europe occidentale, on observe une augmentation de l'utilisation de cocaïne et de crack mais aussi une augmentation de la demande de traitement. Or il n'existe pas de traitement médicamenteux spécifique, et en particulier de traitement de substitution pour ces formes de toxicomanies. La cocaïne est un puissant stimulant. Elle provoque une dépendance psychique importante et il est très difficile d'arrêter une consommation intense de cocaïne tant le besoin d'en reprendre (appelé "craving") est important. L'apaisement, même avec la consommation d'une autre substance, est très difficile à obtenir. Les effets sur le cerveau mais également sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire peuvent être redoutables. En outre, la plupart des utilisateurs de cocaïne consomment d'autres substances ce qui rend leur prise en charge plus difficile. Des centres de soins spécialisés se développent afin de mieux prendre en charge ce type de patients et surtout de limiter les risques associés (transmissions virales etc.).

MOTS CLES : COCA – COCAINE – CRACK – TOXICOMANIE – ADDICTION – PRISE EN CHARGE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Blandine MOREAU : Maître de Conférences	Laboratoire de Pharmacognosie	Bibliographique Thème 6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle