

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 30 Juin 2016 à POITIERS
par Monsieur BENBRIK Fouad
18/05/1988

Craving à la cocaïne :
Place de la N-Acétylcystéine

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membres : Madame DEJEAN Catherine, Maître de conférences
Madame MIKOULINE Sarah, Pharmacien d'officine
Monsieur PIGEAU Julien, Pharmacien d'officine

Directeur de thèse : Madame DEJEAN Catherine



PHARMACIE

Professeurs

- > CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- > COUET William, Pharmacie Clinique
- > FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- > GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- > IMBERT Christine, Parasitologie
- > MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- > OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- > PAGE Guytène, Biologie Cellulaire
- > RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- > SARROUILHE Denis, Physiologie
- > SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- > BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- > BARRIER Laurence, Biochimie
- > BODET Charles, Bactériologie
- > BON Delphine, Biophysique
- > BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- > CHARVET Caroline, Physiologie
- > DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- > DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- > DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- > DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- > FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- > GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- > GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- > GRIGNON Claire, PH
- > HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- > INGRAND Sabrina, Toxicologie
- > MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- > PAIN Stéphanie, Toxicologie
- > RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- > RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- > TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- > THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- > THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- > WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- > DELOFFRE Clément, Pharmacien
- > HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- > DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- > JORDAN Steven

Poste d'ATER

- > COSTA Damien

Poste de Moniteur

- > VERITE Julie

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement ma directrice de thèse, Madame DEJEAN pour m'avoir encadré et suivi tout au long de l'élaboration de mon travail ainsi que pour sa collaboration dans sa réalisation.

Un grand merci à Monsieur FAUCONNEAU, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Merci à Monsieur PIGEAU pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Je lui en suis fort reconnaissant.

Je remercie également Madame MIKOULINE qui a accepté avec une grande amabilité d'être membre du jury, je lui en exprime toute ma gratitude.

Je remercie du plus profond de mon cœur mes parents qui n'ont jamais cessé de me soutenir durant mes études car c'est grâce à eux que j'ai pu le faire. J'espère avoir été à la hauteur de leur estime et que ce travail soit un témoignage de ma reconnaissance envers eux.

A mes frères Abdelkader et Nadir et ma sœur Assia qui ont été là pour moi. Je les remercie de leur soutien et de leur présence. Je leur dédie mon travail qui traduit mes sincères remerciements. Je leur souhaite tout le bonheur et la réussite.

Un grand merci à mon oncle, mes tantes, mes cousins Adda et Krimo d'avoir été là pour moi.

Ainsi qu'aux membres de la pharmacie BEAUJARDIN et à Monsieur BEAUVOIS pour m'avoir formé et encadré durant mon stage pratique. Mes remerciements les plus sincères à vous tous.

Et enfin, je tiens à remercier tous mes amis, en particulier Amine, Becherkhi, Bilal, Maxime et Othman.

Sommaire

Remerciements	3
Liste des abréviations	7
Index des Figures.....	8
Index des tableaux	9
Introduction.....	10
I Description de la cocaïne	12
1 Culture et mode de préparation.....	12
2 Mode de consommation.....	13
3 Caractéristiques physico-chimiques des principales formes de cocaïne.....	15
3.1 Substances utilisées pour le coupage et l'adultération.....	15
4 Pharmacologie.....	17
4.1 Cocaïne seule	17
4.2 Association cocaïne et alcool	20
5 Pharmacocinétique de la cocaïne.....	21
5.1 Cocaïne seule	21
5.2 Cas particulier du crack.....	22
5.3 Résumé métabolisme schématiquement	22
5.4 Concentrations sanguines en fonction de la voie d'administration	23
6 Effet recherché par les toxicomanes.....	25
7 Toxicité de la cocaïne par organe	27
7.1 Toxicité cutanée	27
7.2 Toxicité de la sphère ORL	27
7.3 Toxicité pulmonaire.....	28
7.4 Toxicité hépatique.....	28
7.5 Toxicité gastro-intestinale.....	28
7.6 Toxicité rénale et musculaire	29
7.7 Toxicité cardiovasculaire	29
7.8 Toxicité neurologique	29

7.9	Risque infectieux	30
8	Données épidémiologiques de la consommation de cocaïne en France	31
8.1	Evolution démographique de l'utilisation de la cocaïne.....	31
8.2	Fréquence de l'usage problématique (différents usages)	32
II	Craving et sevrage à la cocaïne	34
1	Le craving à la cocaïne	34
1.1	Définition et description du craving.....	34
1.2	Evènement déclenchant le craving.....	34
1.3	Le craving à la cocaïne.....	35
1.4	Mesure du craving à la cocaïne	36
1.5	Neuro-imagerie du craving.....	38
2	Fréquence des demandes de prise en charge pour sevrage à la cocaïne....	40
2.1	Parcours de consommation.....	40
2.2	Circonstances associées à l'arrêt de la cocaïne.....	41
3	Stratégie pour réduire la consommation de cocaïne	43
3.1	Les facteurs ayant une influence sur le traitement	43
3.2	Evaluation clinique.....	45
4	Prise en charge des sevrages non médicamenteux	46
4.1	Accompagnement	46
4.2	Entretien motivationnel (EM).....	46
4.3	Psychothérapies	47
5	Indicateur de suivi	48
5.1	Craving.....	48
5.2	Autres indicateurs de suivi.....	49
6	Prise en charge médicamenteuse.....	49
6.1	Prévention des rechutes.....	50
6.2	Le vaccin anti-cocaïne.....	52
6.3	Prise en charge des effets liés à une intoxication aigue	52

III	Prise en charge du craving avec la N-Acétylcysteine	54
1	Généralités sur la NAC	54
2	Voie d'administration de la NAC	55
3	Utilisation actuelle de la NAC	55
4	Elargissement de l'utilisation de la NAC	56
5	Spécialités contenant la NAC commercialisées en 2016	57
6	Propriétés de la NAC sur la neurotransmission	59
6.1	Le Glutamate	60
6.2	La Dopamine	62
7	Propriétés de la NAC dans l'homéostasie oxydative	63
8	Mécanisme d'action de la NAC dans le craving à la cocaïne	65
9	Etudes cliniques	68
9.1	Sécurité chez les populations utilisant des SPA	68
9.2	Efficacité chez les populations utilisant des SPA	71
9.3	Amélioration de l'efficacité de la NAC	74
	Conclusion	77
	Annexe 1 : Version française du CCQ Brief	80
	Annexe 2 : Echelle OCCS (Obsessive Compulsive Cocaine Scale)	81
	Références bibliographiques	84
	Résumé	87

Liste des abréviations

AMM : Autorisation Mise sur Marché

CCQ : Cocaine Craving Questionnaires

CPSE : Courants Post-Synaptiques Excitateurs

CSAPA : Centre Soins Accompagnement Prévention Addictologie

CSSA : Cocaine Selective Severity Assessment

CSST : Centre Spécialisé Soins Toxicomanes

DAT : Dopamine Active Transporters

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ECG : Electro Cardio-Gramme

EM : Entretien Motivationnel

GSH : Glutathion

GLT1 : Glutamate Transporter 1

IV : Intraveineuse

NAC : N-Acétyl Cysteine

OCCS : Obsessive Compulsive Cocaine Scale

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

RCT : Essai Randomisé Contrôlé

SPA : Substance Psycho-Actives

TCC : Thérapie Cognitive Comportementale

VMAT2 : Vesicular Monoamine Transporter 2

VIH : Virus Immunodéficience Humaine

X_c : Antiport Cystine Glutamate

Index des Figures

Figure 1 : Action de la cocaïne au niveau d'une synapse dopaminergique. D'après Howel LL. <i>et al</i> (2007).....	19
Figure 2 : Métabolisme de la cocaïne d'après I.Ricordel <i>et al</i> (2012).....	22
Figure 3 : Concentrations sanguines de la cocaïne en fonction de la voie d'administration (D'après I.Ricordel <i>et al</i> (2012)).....	25
Figure 4 : Structure de la N-Acétylcysteine (D'après McClure <i>et al</i> (2014)).....	54
Figure 5 : Cible de la NAC sur la neurotransmission.....	59
Figure 6 : Système x_c (D'après Lewerenz.J <i>et al</i> (2013)) [17].....	60
Figure 7 : Homéostasie du glutamate (D'après Kalivas.W (2009)).....	61
Figure 8 : Représentation d'une synapse dans le NAc avec l'entrée du glutamate du cortex préfrontal lors d'un craving à la cocaïne, nicotine ou héroïne (Adapté d'après McCure <i>et al</i> (2014)) [13].....	66
Figure 9 : Représentation de la même synapse lors d'une restauration du glutamate par la NAC. D'après McCure <i>et al</i> (2014) [13].....	66

Index des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques physicochimiques de la cocaïne (D'après I.Ricordel <i>et al</i> (2012)	16
Tableau 2 : Spécialités en France contenant de la NAC d'après Vidal.....	57

Introduction

Les données épidémiologiques montrent que la consommation de cocaïne a atteint des niveaux importants en France et s'étend à tous les milieux socioprofessionnels. Cette augmentation est favorisée par la baisse du prix du produit et sa plus grande disponibilité.

La consommation de cocaïne est rarement à l'origine d'une demande de prise en charge dans les centres spécialisés car les usagers ne se reconnaissent pas dans l'image de toxicomane que renvoie la fréquentation d'un tel centre.

La prise en charge du sevrage doit être pluridisciplinaire et être adaptée à chaque personne. Il faut savoir qu'aucun traitement médicamenteux n'a d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des symptômes et complications liés à l'usage de cocaïne.

Cependant, de nombreux essais cliniques ont permis d'identifier des médicaments qui peuvent être utilisés dans certaines phases de la prise en charge, notamment le craving. Ce dernier est aussi un des indicateurs au cours de la prise en charge. Il est recommandé de l'évaluer régulièrement à travers différents questionnaires disponibles.

La N-Acétylcysteine (NAC) utilisée généralement dans le traitement de la toux grasse peut être utilisée hors AMM pour un sevrage thérapeutique en ambulatoire ou à l'hôpital chez les patients dépendants. Une réduction du syndrome de sevrage et du craving est constatée.

Dans ce travail, nous allons volontairement limiter notre étude à la prise en charge du craving et syndrome de sevrage à travers la NAC.

Dans un premier temps, nous aborderons la cocaïne par une description générale, les effets recherchés par les toxicomanes, la toxicité et le craving.

Ensuite, nous verrons les différentes prises en charge existantes, les traitements et pour finir la prise en charge du craving avec la NAC.

Partie I

I Description de la cocaïne

1 Culture et mode de préparation [1], [2]

La cocaïne est un alcaloïde extrait à partir des feuilles d'arbre de quatre variétés d'Erythroxylum :

- Erythroxylum coca Lam
- Erythroxylum coca var. ipadu Plowman
- Erythroxylum novogranatense Hieron
- Erythroxylum novogranatense var. truxillense Plowman (la plus répandue)

La variété Erythroxylum pousse naturellement entre 500 et 1200 mètres sur les pentes chaudes et humides du relief andin.

Toutes les variétés sont cultivées bien que leur richesse en alcaloïde soit différente. Selon les zones de culture, l'arbuste peut être exploitable pendant 15 ans et permet jusqu'à quatre récoltes annuelles. Les rendements d'extraction sont très modestes. Cela est dû à la faible quantité de cocaïne dans les feuilles et aux mauvaises méthodes utilisées pour l'extraction. Par exemple, pour obtenir 1 kilogramme de cocaïne base, il faut 390 kilogrammes de feuilles riches en alcaloïdes.

Concernant la production, les feuilles fraîchement cueillies sont mélangées à une base forte (la chaux par exemple). Après plusieurs jours de macération, les alcaloïdes sont extraits du mélange par l'ajout d'un solvant organique (kérosène, acétone ou gasoil). Il y a ensuite élimination des feuilles et ajout d'acide sulfurique à la phase organique pour permettre l'extraction des alcaloïdes les plus alcalins. Ces derniers, par l'ajout d'ammoniaque conduisent à la « pasta ».

La « pasta » ou « bazooka » est un mélange d'alcaloïdes, de cires végétales et d'acide benzoïque. Elle est généralement fumée par les paysans du lieu de production.

La « pasta » est ensuite traitée par le permanganate de potassium en milieu sulfurique. Cela oxyde certaines impuretés comme les cinnamoylcocaines.

Ces impuretés sont éliminées par raffinage à l'acétone ou éther conduisant au « free basing ».

Le « free basing » correspond à la cocaïne base et sulfate de cocaïne. Le « free basing » est difficilement consommable et très inflammable car il renferme de nombreux résidus de solvants organiques. Pour le rendre consommable, une purification est nécessaire. La purification consiste en la dissolution de la cocaïne base dans l'acétone et l'ajout d'acide chlorhydrique puis d'alcool absolu. La cocaïne base est précipitée alors sous forme de cristaux blancs : le chlorhydrate de cocaïne (chlorure de méthylbenzoylecgonine, $COCHCl$). Le chlorhydrate de cocaïne appelé aussi « neige » représente la forme de consommation la plus retrouvée.

Le crack, apparu vers les années 1980, est le produit de précipitation à chaud du chlorhydrate de cocaïne par une base. Parmi les bases, on retrouve le bicarbonate de sodium qui est une caractéristique de la production aux Antilles. Aux Etats-Unis, cette précipitation est obtenue par l'ammoniaque. Le crack se présente sous l'aspect d'une « galette » solide qui est débitée en morceaux de 50 à 100 mg durs et blanchâtres. Ces « rochers » ou « cailloux » représentent la forme retrouvée à la vente.

2 Mode de consommation [1], [2]

Lors de leurs découvertes aux environs des côtes vénézuéliennes, les feuilles de coca étaient mâchées par les paysans andins. Cette consommation leur permettait d'augmenter leur résistance au travail d'altitude et de supprimer la sensation de faim.

Dans les lieux de production, la pasta (« pâte de cocaïne », très impure) est consommée sous forme de gros cigares roulés dans du papier journal (surnommé bazooka) ou sous forme de cigarette. Cette consommation est très toxique.

Le chlorhydrate de cocaïne (neige) est la forme de consommation la plus courante. La voie nasale (sniffée) est la voie d'administration la plus utilisée par les consommateurs de chlorhydrate de cocaïne. Le choix de cette voie est lié à un sentiment de maîtrise de sa consommation pour de nombreux usagers par rapport aux autres voies et à un usage à moindre risque par rapport à l'injection IV. La poudre est thermolabile et ne peut être fumée. Cependant, son

hydrosolubilité permet l'injection. La voie IV est principalement utilisée par les poly consommateurs.

On retrouve aussi la consommation de cocaïne base avec le crack et free basing. Ces formes de cocaïne qui peuvent être inhalées. La cocaïne base est absorbée par inhalation soit à partir de pipes à eau après vaporisation autour de 90°, soit à partir de cigarettes après mélange à du cannabis. Le free base serait, pour les usagers moins stigmatisant socialement que le crack. Les avantages de la forme inhalée sont de ressentir les effets de la cocaïne de manière plus rapide et plus intense que par voie intra nasale.

3 Caractéristiques physico-chimiques des principales formes de cocaïne

3.1 Substances utilisées pour le coupage et l'adultération [2], [3]

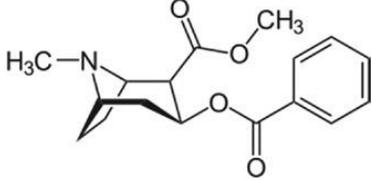
La pureté moyenne de la cocaïne retrouvée en Europe est considérée comme haute par l'Observatoire Européen des drogues et des toxicomanies. Elle se situe entre 23 et 66%. La proportion de cocaïne base dans le chlorhydrate est de 89% alors que dans le crack, elle est de 98%.

Les produits de coupage les plus fréquents sont :

- Phénacétine (54%) qui peut provoquer une méthémoglobinémie.
- Caféine (17%)
- Paracétamol (14%)
- Diltiazem et Lidocaine (11%)

On retrouve d'autres produits minoritairement utilisés comme l'Hydroxyzine, le Fentanyl ou le Lévamisol. Ce dernier a été retiré du marché pour son effet agranulocytaire.

Tableau 1 : Caractéristiques physicochimiques de la cocaïne (D'après I.Ricordel *et al* (2012))

	Caractéristiques chimiques	Propriétés organoleptiques
<p>Cocaïne base Méthylbenzoylécgonine</p>  <p>The image shows the chemical structure of methyl benzoylecgonine base. It consists of a tropane bicyclic core (8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane) with a methyl group on the nitrogen atom. The tropane ring is substituted at the 2 and 3 positions with ester groups: a methyl benzoate group at C-2 and a benzoyloxy group at C-3.</p>	<p>$C_{17}H_{21}NO_4$ PM : 303,36 Composition : C : 67,31 %, H : 6,98 %, O : 21,10 % Point de fusion : 98 °C, [volatilisation dès 90 °C]. Solubilité : 1 g dans 600 mL d'eau, 270 mL à 80 °C, 6,5 mL d'alcool, 0,7 ml de chloroforme, 3,5 mL d'éther, 12 mL d'huile d'olive ; soluble dans l'acétone et l'acétate d'éthyle ; la solution aqueuse est alcaline Pka [15 °C] : 8,61 Pkb [15 °C] : 5,59</p>	<p>Cristaux incolores ou poudre blanche cristalline de goût amer, sans odeur caractéristique</p>
<p>Chlorhydrate de cocaïne Benzoylméthylecgonine chlorhydrate</p>	<p>$C_{17}H_{21}NO_4, HCl$ PM : 339,81 Composition : C : 60,08 %, H : 6,53 %, O : 10,43 % Point de fusion : 195 °C Solubilité : 1 g dans 0,4 mL d'eau, 3,2 mL d'alcool froid, 2 mL d'alcool chaud, 12,5 mL chloroforme ; soluble dans le glycérol et l'acétone, insoluble dans l'éther et les huiles ; la solution chauffée se décompose Pka [20 °C] : 8,6. Log P [octanol/eau] : 2,3 Conservation à l'abri de l'air et de la lumière ; en solution : 21 jours</p>	<p>Poudre ou cristaux ou granules blancs salés, légèrement amers</p>
<p>Crack</p>	<p>$C_{17}H_{21}NO_4$ Composition : cocaïne base et alcalin [ammoniaque ou bicarbonate] Pureté : ≈ 98 % Point de fusion : ≈ 90 °C</p>	<p>Galette solide de couleur blanche plus ou moins jaune Morceaux de 50 à 100 mg</p>

4 Pharmacologie

4.1 Cocaïne seule [1], [2], [4]

La cocaïne, comme les autres drogues, agit en stimulant le circuit de récompense. Ce circuit, situé dans la région cortico-limbique, commande les émotions et comportements fondamentaux.

Cette stimulation se traduit par la libération de dopamine et sérotonine dans la fente synaptique. Ces neuromédiateurs provoquent un effet physiologique par l'activation des neurones post-synaptiques.

Le contrôle de l'activation post-synaptique s'effectue par réabsorption de l'excès de neuromédiateur par les neurones pré-synaptiques. Cette réabsorption s'effectue par un mécanisme de transport actif et régule, par effet de rétrocontrôle négatif (« feed-back ») la synthèse intraneuronale des neuromédiateurs.

La cocaïne agit par un mécanisme compétitif au niveau des sites de transport actifs transmembranaires de la dopamine. Cela se traduit par une accumulation du neuromédiateur et une hyper activation du système de récompense de la région cortico-méso-limbique.

C'est un mécanisme complexe. La dopamine stockée dans les vésicules des neurones pré-synaptiques met en jeu le VMAT2 (Vesicular Monoamine Transporter 2). La libération de la dopamine du neurone pré-synaptique vers la synapse met en jeu d'autres transporteurs spécifiques (les DAT, Dopamine Active Transporters) situés dans les zones terminales péri-synaptiques.

La dopamine se lie aux récepteurs post-synaptiques D1, D2 et D3. Les récepteurs D2, sont également retrouvés sur la face externe du neurone pré-synaptique, ils stoppent l'action de la dopamine qui s'y fixe et assurent ainsi un rétrocontrôle de la production vésiculaire.

La cocaïne agit (dès la dose de 0.3 mg/kg) en bloquant les DAT et le recyclage de la dopamine dans le neurone présynaptique entraînant ainsi sa concentration dans l'espace synaptique (figure 1). La stimulation qui en résulte est responsable du « flash » : une sensation de plaisir qui se manifeste par une

euphorie, empathie, hyper-vigilance, sensation de facilité accompagnée d'agitation, excitation intense et augmentation de l'activité motrice.

La perturbation de la recapture conduit à une déplétion en dopamine, c'est le « clash » ou « descente ». A ce stade, il existe un risque de convulsions tonico-cloniques.

La succession de l'activation puis du sevrage du système cortico-limbique encourage l'usage de la cocaïne : c'est la « dépendance ».

Quand les prises sont fréquemment répétées, il survient des idées délirantes (illusions sensorielles, amnésie...) et une intense agitation pouvant être accompagnée de comportements violents.

Ces effets comportementaux et addictifs de la cocaïne, liés à la suractivité du système dopaminergique sont modulés par la sérotonine (grâce aux récepteurs 5-HT₂) et la noradrénaline. Il y a aussi des interactions glutamatergiques complexes qui sont essentielles. Ces dernières augmentent la teneur en aspartate et glutamate aboutissant à une surproduction extracellulaire de dopamine au niveau du noyau accumbens.

La cocaïne a la même affinité pour les transporteurs des différents neuromédiateurs dont les projections des neurones producteurs sont très intriquées dans les mêmes zones du cortex mésolimbique. Leur responsabilité physiologique partagée sur des fonctions essentielles comme l'éveil, le sommeil, l'humeur, l'attention, l'appétit, la mémoire, les processus cognitifs et surtout le système de récompense rend compte des perturbations majeures induites par la consommation de cocaïne.

L'intensité d'activation du système de récompense dépend de la dose consommée et de la vitesse à laquelle la cocaïne atteint les structures cérébrales impliquées. La cocaïne, sous toutes les formes, produit le même effet physiologique et psychologique mais la voie d'administration joue un rôle majeur dans l'intensité et la durée de l'effet. Ces deux derniers conditionnent donc l'addiction.

Après une prise par voie nasale, l'effet physiologique est maximum en 15 à 40 minutes et l'effet stupéfiant en 10 à 20 minutes. Ces effets sont prolongés sur plus d'une heure. Lors d'une prise par injection ou par inhalation, les effets

physiologiques et stupéfiants maximum se produisent en environ une minute et la durée des effets est de 30 à 45 minutes. La prise par voie nasale conduit donc peu à l'accoutumance contrairement à l'injection ou inhalation qui conduisent rapidement à une dépendance.

Le crack induit une dépendance plus importante et plus rapide que l'injection de chlorhydrate de cocaïne en raison de sa consommation sous forme fumée.

La stimulation centrale des neurones noradrénergiques par la cocaïne, en libérant la noradrénaline et en inhibant sa recapture induit des effets sympathicomimétiques qui contribuent à la toxicité de la cocaïne. Elle bloque aussi les canaux sodiques stabilisant la membrane axonale ce qui lui vaut des propriétés cardio-dysrythmiques.

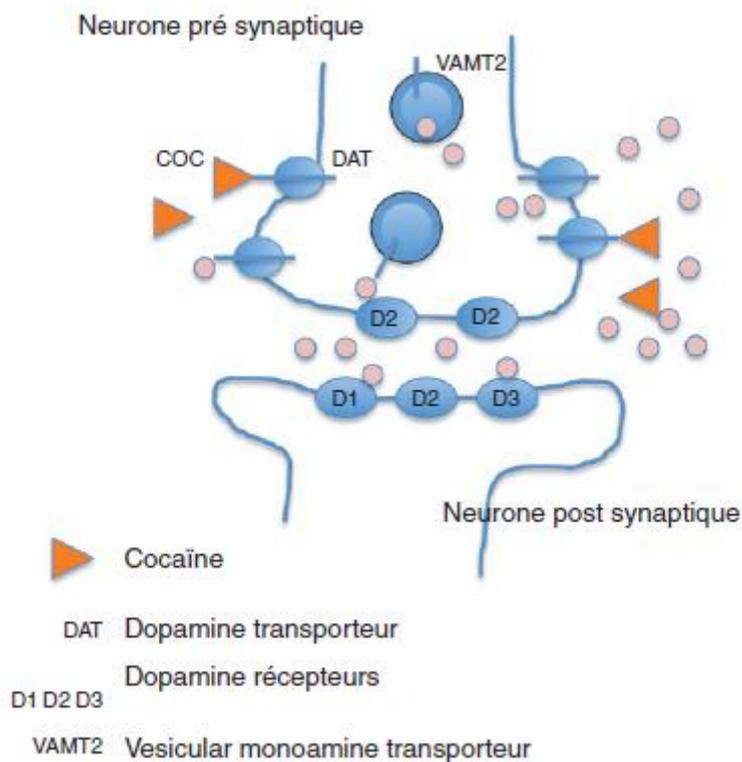


Figure 1 : Action de la cocaïne au niveau d'une synapse dopaminergique. D'après Howel LL. et al (2007)

4.2 Association cocaïne et alcool [5]

Lors de la consommation simultanée de cocaïne et d'alcool, il se forme un nouveau composé, le cocaéthylène. C'est un produit issu de la synthèse hépatique qui possède des propriétés pharmacologiques et toxiques similaires à celles de la cocaïne. Sa demi-vie d'élimination est cependant trois fois plus longue.

Le cocaéthylène agit en bloquant le transporteur de la dopamine présynaptique (DAT). Cette affinité forte pour le DAT pourrait amplifier le sentiment d'euphorie lié à la prise simultanée de la cocaïne et d'alcool. Cependant, son affinité pour les transporteurs sérotoninergiques et noradrénergiques est inférieure à celle de la cocaïne seule.

L'association alcool-cocaïne permet :

- D'augmenter l'euphorie induite par la cocaïne
- D'améliorer les performances psychomotrices perturbées par l'alcool
- De diminuer le sentiment d'ivresse
- D'atténuer les effets négatifs de la cocaïne
- D'augmenter la fréquence cardiaque et pression artérielle

Une augmentation du risque de mort subite par arrêt cardiaque est observée lors de la consommation d'alcool et cocaïne.

Le cocaéthylène a une toxicité cardiaque propre. C'est un puissant bloqueur des canaux sodiques myocardiques comparé à la cocaïne. Il pourrait entraîner des troubles du rythme cardiaque, arythmie, torsades de pointe responsables d'une mortalité spécifique.

5 Pharmacocinétique de la cocaïne

5.1 Cocaïne seule [2]

La pharmacocinétique de la cocaïne dépend de son mode de consommation. Chez les toxicomanes chroniques, les doses quotidiennes utilisées entraînent une fixation tissulaire qui induit des modifications de la pharmacocinétique.

5.1.1 *Le métabolisme [1], [2]*

La cocaïne est métabolisée assez rapidement avec une variabilité interindividuelle de la demi-vie. Elle varie entre 0.5 et 1.5 heure. Chez les consommateurs chroniques, elle atteint 4 heures.

Les métabolites principaux sont :

- benzoylecgonine
- ecgonine méthylester

Après hydrolyse chimique et enzymatique hépatique (carboxyl-estérases) de la cocaïne, se forme la benzoylecgonine.

Après hydrolyse enzymatique par les estérases hépatiques et les cholinestérases plasmatiques, se forme l'ecgonine méthylester. Cette voie métabolique peut être perturbée par un déficit en estérase.

La benzoylecgonine a une activité cytotoxique et peut être responsable de vasospasmes coronariens ou cérébraux.

Une autre voie métabolique est retrouvée. Elle conduit à la norcocaïne par déméthylation. Cette dernière peut être transformée en un nitroxyde hépatotoxique. Elle serait impliquée dans l'apparition de fibroses cardiaque et hépatique chez les consommateurs chroniques de cocaïne.

Il existe d'autres métabolites mineurs comme l'ecgonine méthylester, des isomères de l'hydroxycocaïne, norecgonidine méthylester, l'egnonidine, la norecgonine méthylester et la m-hydrométhoxy benzoyl-méthylecgonine.

Le métabolisme de la cocaïne est dose dépendant jusqu'à un seuil autour de 1 µg/ml de cocaïne plasmatique. Au-delà, le métabolisme de la cocaïne peut être saturable ou sujet à inhibition par un métabolite.

5.2 Cas particulier du crack [1]

La pyrolyse de la cocaïne base conduit par débenzoylation à la formation d'anhydroecgonine méthylester (AEME). La méthylecgonidine est considérée comme un marqueur de la consommation de cocaïne sous forme fumée.

Les analogies structurales entre l'anhydroecgonine méthylester, l'arécoline et l'anatoxine suggèrent des effets cholinergiques vraisemblablement impliqués dans les effets physiopathologiques et toxiques du crack.

La proportion d'anhydroecgonine méthylester formée dépend de la température de volatilisation et donc des conditions de pyrolyse de la cocaïne base, notamment du type de pipe utilisé.

5.3 Résumé métabolisme schématiquement [2]

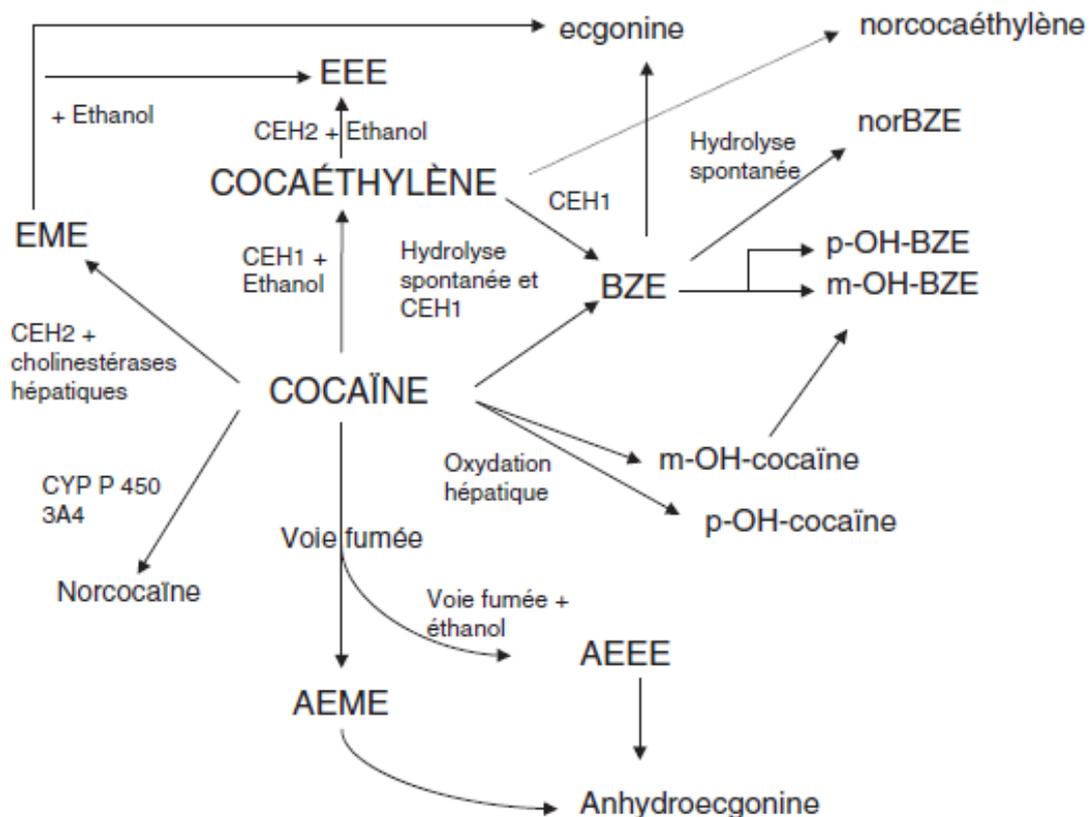


Figure 2 : Métabolisme de la cocaïne d'après I.Ricordel *et al* (2012)

5.4 Concentrations sanguines en fonction de la voie d'administration

5.4.1 *Consommation par voie orale par masticage des feuilles [1]*

Le pourcentage d'alcaloïdes dans les feuilles varie en fonction de leur provenance. En moyenne, elle est moins de 0.5 % du poids des feuilles. La dose moyenne consommable par masticage est d'environ 75 mg par jour, ce qui est inférieur à la dose totale quotidienne consommée par un toxicomane.

5.4.2 *Consommation sous forme insufflée « sniffée » [1]*

La consommation du chlorhydrate de cocaïne sous forme sniffée est souvent ponctuelle et est destinée à stimuler les fonctions intellectuelles et la créativité. Elle favorise aussi les relations entre les personnes.

Les doses totales consommées varient entre 50 mg à 1 gramme par prise. L'absorption par la muqueuse nasale est modulée par les propriétés vasoconstrictrices de la cocaïne. La biodisponibilité est de l'ordre de 85%.

La cocaïne apparaît rapidement dans le sang, la teneur plasmatique augmente pour atteindre une concentration maximale en 45 minutes. Elle reste constante pendant environ 30 minutes puis décroît lentement.

En comparaison avec la voie intraveineuse, les concentrations retrouvées pour une dose équivalente sont inférieures.

5.4.3 *Consommation par voie intraveineuse [1]*

L'injection intraveineuse du chlorhydrate de cocaïne en solution aqueuse ou la cocaïne base solubilisée est le plus souvent utilisée par les poly-toxicomanes consommateurs d'héroïne et de cocaïne.

Pour obtenir l'effet stupéfiant recherché, les injections doivent être fréquemment répétées. Cela induit un risque d'infection par le VIH ou autre complication infectieuse.

Les effets pharmacologiques observés, proportionnels à la dose, débutent entre 2 et 5 minutes après l'injection. Le maximum est observé à 10 minutes environ. La concentration maximale est proportionnelle à la dose.

5.4.4 *Consommation sous forme fumée [1]*

La consommation de crack correspond à un usage toxicomane le plus souvent. Les effets pharmacologiques, proportionnels à la dose, débutent rapidement après la prise. Le maximum est atteint en 5-10 minutes.

A doses équivalentes, ces effets sont généralement supérieurs à ceux de l'administration intraveineuse. La biodisponibilité de la drogue par voie respiratoire est de 57 % en moyenne et est indépendante de la dose. Cela conduit les fumeurs de crack à la consommation de doses plus fortes que celles consommées par injection.

La quantité de cocaïne base réellement absorbée est fonction du type de pipe à crack utilisée et de l'expérience du toxicomane.

Chez les toxicomanes chroniques, la fixation de la cocaïne dans les tissus riches en lipides a pour conséquence un relargage progressif de la drogue qui se traduit par une cinétique d'élimination plasmatisque en dents de scie.

5.4.5 *Contamination materno-fœtale [2]*

La contamination du fœtus par la mère consommant de la cocaïne s'effectue par diffusion placentaire passive. La cocaïne est plus facilement diffusée que la benzoylecgonine. Elle peut être stockée au niveau du placenta puis relarguée progressivement dans la circulation fœtale.

Les enfants nés de mères consommatrices ont une cocainémie élevée plusieurs jours après la naissance. Il se produit la même chose avec la benzoylecgonine. Cependant elle est éliminée moins vite dans les urines fœtales que maternelles.

La cocaïne se retrouve également dans le lait maternel à une concentration supérieure à celle du plasma.

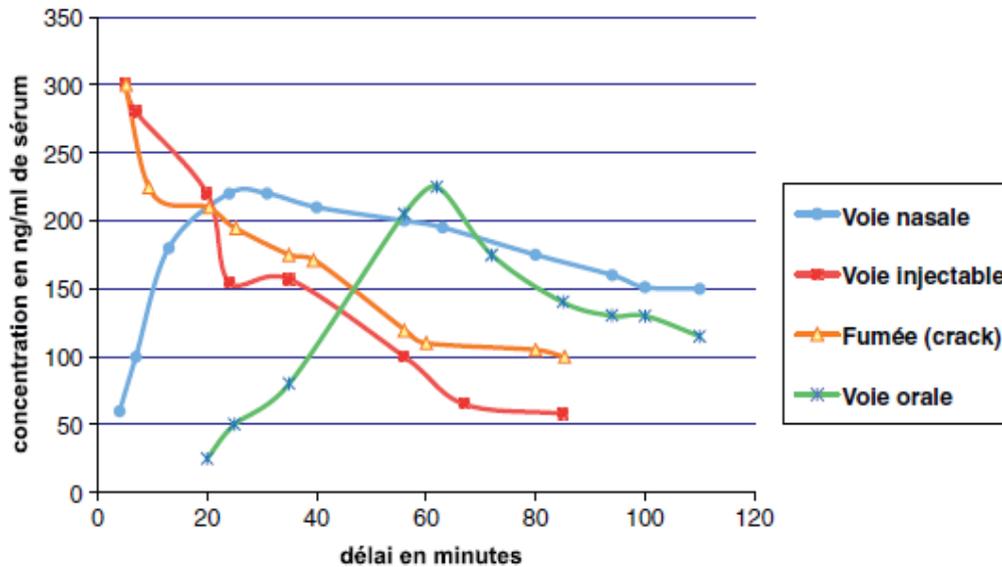


Figure 3 : Concentrations sanguines de la cocaïne en fonction de la voie d'administration (D'après I.Ricordel *et al* (2012))

6 Effet recherché par les toxicomanes [6]

La cocaïne fait partie des psychostimulants « naturels ». Dès la première prise, le sujet éprouve un sentiment d'euphorie. Celui-ci est accompagné d'une autosatisfaction de l'humeur, une impression de maîtrise et de facilité.

Une excitation sensorielle, associée à une diminution de l'anxiété, augmente la perception des odeurs, de la lumière, des sons, des couleurs. Le patient ressent une grande confiance en lui, une plus grande efficacité mentale et une impression de clarté de la pensée.

Ce tableau clinique est accompagné d'un excès d'enthousiasme, d'une facilitation de la communication et d'une diminution des inhibitions sociales. Une excitation sexuelle peut également être observée.

De plus, un sentiment de plaisir est associé à une augmentation de la vigilance, avec une disparition de la sensation de fatigue et de sommeil pouvant entraîner une insomnie.

Plus l'apport est rapide plus les effets apparaissent vite et avec plus d'intensité. L'inhalation ou l'injection font que la cocaïne gagne le cerveau en quelques secondes et ses effets sont plus rapidement intenses.

Cependant, les premières prises peuvent être associées à des manifestations anxieuses, un sentiment de perte de contrôle, d'irritabilité et de tristesse.

Une fois la phase euphorique passée, le sujet subit une phase de descente avec une inversion de l'humeur. La stimulation laisse place à la dépression. De même, la confiance en soi et l'euphorie laissent place à l'anxiété et à l'irritabilité.

Cette phase de descente pousse le consommateur à chercher une nouvelle dose, dans un cycle d'excès de consommation qui va devenir de plus en plus rapide et compulsif.

Un usager de crack peut rester sur son lieu de consommation plusieurs jours, à fumer toutes les 15 minutes, pour essayer de retrouver le sentiment d'euphorie initial et tenter d'éviter la dysphorie qui apparaît rapidement jusqu'à ce que son organisme ne puisse plus supporter ses consommations. Ce dernier ne s'alimente que très peu et ne trouve le repos que difficilement.

7 Toxicité de la cocaïne par organe

L'usager régulier de cocaïne l'expose à de nombreuses complications somatiques plus ou moins graves. On distingue plusieurs types de complications/toxicités.

7.1 Toxicité cutanée [1]

On retrouve plusieurs signes cutanés et plusieurs formes de l'intoxication par la cocaïne :

- les brûlures du visage liées à l'inflammation des résidus de solvants organiques chez les fumeurs de free-basing
- cale du pouce du « cracker » qui se forme avec l'usage répétitif du briquet destiné à enflammer son rocher
- les marques de griffures sur les membres ou le thorax qui sont la conséquence des phénomènes hallucinatoires avec une impression d'insecte courant sous la peau.

Il y a aussi les cicatrices des injections intraveineuses qui se présentent sous forme d'ecchymoses ou d'ulcères. Ces cicatrices sont généralement nombreuses et traduisent la fréquence des injections. On retrouve aussi :

- Des nécroses sur les membres pouvant conduire à l'amputation
- Une sclérodermie qui prédispose à des troubles de la conduction, des arythmies et des inflammations vasculaires cérébrales responsables de mort subite ou d'infarctus cérébral.

7.2 Toxicité de la sphère ORL [1]

Cette toxicité est liée au mode de consommation de la drogue : perforation de la cloison, inflammation ou nécrose du pharynx et des sinus, gingivite après application de la cocaïne sur les gencives, altération de l'olfaction.

7.3 Toxicité pulmonaire [1]

L'inhalation ou l'insufflation de la cocaïne peut causer une pathologie pulmonaire variée. Elle se traduit par une irritation pulmonaire causant des toux, une exacerbation de l'asthme, une dyspnée aigue, détérioration des fonctions pulmonaires, des douleurs thoraciques, des pneumopathies d'inhalation.

L'administration IV ou la consommation de cocaïne sous forme fumée provoquent des perturbations hémodynamiques avec comme conséquence : hémorragie pulmonaire, œdème.

Le crack provoque quant à lui des barotraumatismes se traduisant par des pneumothorax, pneumo médiastin, pneumo péricarde et un syndrome « le crack lung » (atteinte pulmonaire avec fièvre élevée).

7.4 Toxicité hépatique [1]

La toxicité hépatique de la cocaïne aurait pour conséquence des lésions nécrotiques des veines centrolobulaires. Ces lésions surviennent rapidement après la prise.

7.5 Toxicité gastro-intestinale [1]

La cocaïne est toxique au niveau gastro-intestinal par une action directe (voie orale) ou par le résultat indirect d'une autre voie d'administration.

La voie orale est essentiellement le fait des « body-packers ». Ce sont des individus qui transportent la drogue dans leur tube digestif. Les paquets de cocaïne se trouvent indifféremment dans l'estomac, l'intestin ou le rectum et peuvent provoquer parfois une obstruction qui nécessite une intervention chirurgicale.

S'il y a rupture des sachets de cocaïne ou que leur étanchéité est partielle, cela peut entraîner sa diffusion dans le tube digestif et l'action toxique directe. Il peut arriver que le chlorhydrate de cocaïne ou le crack soient avalés par les dealers par crainte d'être surpris par la police. Ces désordres intestinaux se traduisent par une colite, ischémie pouvant provoquer des douleurs intestinales intenses et une nécrose.

7.6 Toxicité rénale et musculaire [1]

La consommation de cocaïne fumée, injectée ou insufflée peut provoquer une toxicité sur le muscle squelettique. Cet effet se traduit par des douleurs musculaires, des sensations de fourmillement ou une faiblesse musculaire.

A forte dose ou lors d'une consommation chronique, on peut retrouver une rhabdomyolyse aigue qui a généralement pour conséquence une insuffisance rénale aigue. La toxicomanie chronique au crack peut conduire à la dialyse.

7.7 Toxicité cardiovasculaire [1]

La consommation de cocaïne a été reconnue comme cause principale ou facteur associé dans les décès par hypertension, pathologie coronarienne ou défaillance cardiaque chez l'adulte de moins de 40 ans à Miami (Floride).

La cardiotoxicité de la cocaïne est plurifactorielle de par un effet direct de la cocaïne et par un effet catécholaminergique sans relation avec la dose consommée induisant une cardiomyopathie chronique.

Les conséquences vasculaires de cette toxicité sont généralement : lésions athéromateuses, thromboses, hypertension, vasospasme, hyperplasie de l'intima.

Les principaux troubles cardiaques sont des troubles de la conduction, des arythmies, des hypertrophies ventriculaires, des lésions valvulaires et un risque accru d'infarctus.

7.8 Toxicité neurologique [1]

La toxicité neurologique de la cocaïne est la cause la plus courante des prises en charge médicales des toxicomanes. 70% des toxicomanes chroniques présentent des symptômes de psychose paranoïaque. Ces symptômes sont généralement réversibles.

La stimulation du système sérotoninergique provoque des convulsions. Ces convulsions peuvent être à l'origine d'arythmies et entraîner le décès par arrêt cardiaque. Un syndrome hyperthermique malin peut également entraîner brutalement le décès.

L'effet catécholaminergique et l'action directe de la cocaïne sur les vaisseaux, entraînent des perturbations de la perfusion cérébrale, vasoconstrictions, embolies et thromboses plusieurs semaines après la dernière prise. Cette hypo perfusion induit un risque d'infarctus cérébral. L'hypertension et la rupture de malformations vasculaires préexistantes provoquent des hémorragies cérébrales ou subarachnoïdiennes.

Des manifestations neurologiques moins graves sont aussi observées comme des mouvements anormaux, une chorée, une akathisie, des tremblements de type parkinsonien, constituant le « crack dancing ».

7.9 Risque infectieux [1]

Hormis le risque infectieux lié à la pratique des injections intraveineuses, la toxicomanie au crack conduit à des pratiques sexuelles à risque : prostitution, comportement sexuel « compulsif ». Ces pratiques se traduisent par une incidence élevée des maladies sexuellement transmissibles et notamment l'infection VIH chez les fumeurs de crack.

8 Données épidémiologiques de la consommation de cocaïne en France

8.1 Evolution démographique de l'utilisation de la cocaïne [7], [8]

La consommation de cocaïne est souvent une pratique des jeunes adultes. Elle est particulièrement élevée chez les hommes. Le sex-ratio est de 3 hommes pour 1 femme en France.

Depuis le début des années 1990 en France, la cocaïne est très disponible. 1,1 million de personnes ont déclaré avoir déjà expérimenté la cocaïne. L'augmentation de la diffusion de la cocaïne est très nette entre 1992 et 2010, l'expérimentation a été multipliée par un facteur 3.

Cette augmentation est favorisée par la baisse du prix du produit et sa plus grande disponibilité. Il s'agit de la démocratisation de la cocaïne, autrefois réservée à un certain milieu social (milieu aisé, mode, pub, cinéma, musique...), qui s'est répandue dans tous les milieux sociaux.

La consommation concerne désormais les classes moyennes aussi. La tranche d'âge d'expérimentation la plus touchée est celle des 26-34 ans. En 2010, toutes les tranches d'âge en dessous de 50 ans comptent de nouveaux expérimentateurs. La consommation est quasiment absente après 55 ans.

La consommation de cocaïne est associée à certains milieux et à certains styles de vie (milieu festif, discothèques, rave ou free parties). Elle est rarement isolée. Il existe presque toujours un usage simultané d'alcool, de tabac et souvent de cannabis.

En milieu festif, l'usage de la cocaïne est associé à l'usage d'autres stimulants et à la fréquence des ivresses. De plus, les pratiques de régulation des effets des produits les uns par les autres amènent fréquemment les usagers à faire des mélanges (cocaïne, amphétamines, opiacés, benzodiazépines, etc.)

8.2 Fréquence de l'usage problématique (différents usages) [8]

Il n'y a pas de mesure de prévalence de l'usage problématique. L'écart entre niveaux d'expérimentation et niveaux d'usage montre qu'une part importante d'expérimentateurs s'arrête à cette étape ou conserve un usage occasionnel.

La fréquence d'usage ne permet pas en tant que telle de définir un usage problématique, mais elle apporte un éclairage. Une enquête en milieu festif techno révèle que parmi les 35% d'utilisateurs récents de chlorhydrate de cocaïne, un tiers en a pris plus d'une fois par semaine.

Seuls 2.7% des utilisateurs récents étaient des utilisateurs quotidiens.

Partie II

II Craving et sevrage à la cocaïne

1 Le craving à la cocaïne

1.1 Définition et description du craving [7]

Le *craving* est un concept psychologique qui peut être décrit comme le besoin ou l'envie irrésistible de consommer une substance psycho active (SPA). Il y a une notion d'urgence, d'impériosité à consommer la substance.

Il est la traduction psychologique de la dépendance et est intégré dans les critères DSM V de dépendance. Dans le DSM V, il est un des critères de diagnostic du trouble lié à l'usage des substances. Il peut être considéré comme la traduction comportementale du désir de consommer.

Le craving est influencé par des stimuli environnementaux développés à partir des principes d'apprentissage opérant et conditionné.

1.2 Evènement déclenchant le craving [6]

On distingue plusieurs types d'évènements qui peuvent induire du craving chez un usager :

- Avoir de l'argent ou de la drogue sur soi, voir son dealer, le matériel de consommation ou un autre consommateur.
- Éprouver des émotions négatives (colère, frustration, anxiété, dysphorie) ou positives (l'usager cherchant à prolonger par le stimulant le bien-être qu'il éprouve).
- Le contexte environnemental associé aux consommations de substance stimulante (lieu, jour, environnement sensoriel...)

L'évolution naturelle du *craving* peut être décrite comme suit. L'envie impérieuse est absente lors des premières consommations, mais s'installe au fur et à mesure de l'usage. Une fois que la dépendance est installée, le *craving* apparaît après chaque usage et favorise le maintien d'une consommation chronique.

Si un sujet entre dans une période d'abstinence, il ressent un fort *craving* les premiers jours ou les premières semaines. Dès lors, deux évolutions sont possibles : soit le sujet consomme et la tension diminue immédiatement, soit il ne consomme pas et la tension ne diminue que très lentement, en plusieurs heures.

Si le fait de consommer à nouveau fait rapidement chuter le craving, ce n'est que de courte durée, puisque le craving augmente à nouveau peu après les dernières consommations, entraînant les patients dans des périodes de consommations compulsives pendant plusieurs jours.

Le craving est particulièrement observé chez les patients dépendants dans les premières semaines d'abstinence ou après stimulation par des éléments qui rappellent le produit. Il peut rester élevé sur certaines périodes.

Cependant, malgré une période d'abstinence très longue (de plusieurs mois à plusieurs années), le *craving* peut réapparaître brutalement. Il peut être déclenché par des stimuli environnementaux avec une intensité forte et ainsi favoriser les rechutes. Si le sujet reste abstinent, cette envie de substance va de nouveau décroître et finir par disparaître au bout de plusieurs années.

1.3 Le craving à la cocaïne [6], [7]

Le craving est un concept multidimensionnel. Pour la cocaïne, il implique différentes composantes dans divers domaines :

- cognitifs avec des pensées intrusives, des rêves de cocaïne ;
- émotionnels avec des désirs, anxiétés ;
- comportementaux avec une consommation rapide et/ou excessive de drogues.

Le craving est un élément clinique important dans les addictions et en particulier dans le cas de la cocaïne. Il est fortement lié aux chutes et aux rechutes addictives.

Le craving ne peut survenir que chez un sujet ayant déjà consommé de la cocaïne. Une fois installé, son intensité constitue un trait stable chez le même individu. De plus, il a été constaté que l'intensité du craving à l'entrée est un facteur prédictif de l'échec ou de la rechute dans la plupart des études observationnelles.

Son intensité varie en fonction de la situation des soins (ambulatoire ou institutionnelle).

De plus, le craving est décrit comme étant pulsatile, très variable d'un moment à l'autre, en fonction des circonstances du moment.

Il peut être déclenché brutalement ou en réponse à un stimulus évoquant la drogue. Différentes situations peuvent déclencher un craving à la cocaïne : la consommation de cocaïne, des facteurs environnementaux (lieu, musique etc.), la cocaïne *paraphernalia* (attribut lié à la drogue).

1.4 Mesure du craving à la cocaïne [7], [9]

Les échelles mesurant le craving concernent de nombreuses substances comme la cocaïne, la nicotine, l'alcool, l'héroïne, etc...

Actuellement, il existe deux outils validés en langue française évaluant le craving à la cocaïne : le cocaïne craving questionnaires version brève (CCQ-Brief) et l'Obsessive Compulsive Cocaïne Scale.

L'utilisation d'un questionnaire de mesure du *craving* peut se révéler utile en pratique clinique. Cela permet au médecin de mesurer l'intensité de l'envie de consommer de son patient de façon ponctuelle. C'est une façon indirecte de mesurer la gravité de la dépendance, et de comparer des patients entre eux.

Les mesures répétées de *craving* permettent de suivre l'évolution d'un patient (spontanée ou sous traitement pharmacologique et/ou psychothérapie).

La mesure du *craving* est également utile dans une perspective de recherche. Cela peut permettre de constituer des groupes de patients homogènes pour tester des interventions thérapeutiques.

Le *craving* a été démontré comme un facteur pronostic dans la réponse aux traitements. Un fort *craving* mesuré à l'entrée dans un programme de soins est associé à des sorties précoces. Aussi un *craving* élevé est associé à des rechutes après sevrage.

De plus, le suivi du *craving* au cours d'une phase de soins peut constituer une mesure d'efficacité des traitements de la dépendance.

1.4.1 Cocaïne Craving Questionnaire (CCQ Brief) [9]

Il dérive de la version 45 items du CCQ Now, pouvant être utilisée comme une mesure du craving actuel en cocaïne.

C'est une version courte à 10 items. Cet auto-questionnaire porte sur l'envie de cocaïne mesurée de façon instantanée quand le questionnaire est rempli.

Ce questionnaire peut mesurer les changements instantanés du craving. Il a été montré dans une étude transversale chez 131 sujets cocaïnomanes entrant en programme de soins ambulatoires que ce questionnaire était corrélé à un score de gravité globale rempli par le clinicien qui classe les patients entre 1, normal pas du tout malade et 7, parmi les patients les plus malades. [9]

Cependant, cet outil n'est pas prédictif de l'échec ou de la rechute des sevrages. Le questionnaire est retrouvé en Annexe 1.

1.4.2 *Obsessive Compulsive Cocaine Scale (OCCS) [9]*

Il a été développé un questionnaire de craving qui sert de mesure d'efficacité pour les interventions thérapeutiques.

Il présente notamment l'avantage de mesurer le *craving* en se basant sur les deux semaines précédentes, et peut être associé au questionnaire CCQ qui mesure des changements instantanés du *craving*.

Ce questionnaire OCCS est utilisable en pratique, présente une bonne capacité à différencier les patients les plus dépendants ou présentant l'usage le plus fréquent de cocaïne. De plus, il est sensible au changement.

Ses limites sont :

- l'absence de groupe contrôle,
- l'absence de dosages objectifs des consommations de cocaïne, les multiples poly-consommations des sujets rendant l'interprétation difficile.

Les interventions thérapeutiques (traitements pharmacologiques, psychothérapies etc) pour l'addiction à la cocaïne doivent cibler entre autres le craving. Pour évaluer les types d'interventions thérapeutiques dans la dépendance à la cocaïne, le questionnaire OCCS peut être utilisé. Le questionnaire est retrouvé en Annexe 2.

1.5 Neuro-imagerie du craving [10]

Le nombre d'études évaluant l'activité cérébrale lors du craving est important. Il a été recherché les substrats anatomiques en neuro-imagerie.

Deux techniques ont principalement été utilisées :

- IRM fonctionnelle (IRMf)
- TEP, tomographie à émission de positrons

On distingue trois types de situations visant à étudier le craving en neuro-imagerie :

- le craving immédiat provoqué par l'injection de psychostimulant
- le craving déclenché par la présentation d'objet (paraphernalia) lié à la prise du produit, l'évocation de souvenirs attachés ou la projection de vidéos montrant des consommateurs en action (cue-induced)
- le craving spontané après un temps variable d'abstinence.

1.5.1 *Craving immédiat [10]*

Le craving immédiat a été exploré chez les sujets abstinents depuis une semaine ou plus, qui ont reçu une injection de méthylphénidate. Le méthylphénidate active les mêmes zones cérébrales que la cocaïne chez les sujets dépendants qui rapportent des sensations comparables à celles obtenues avec la cocaïne.

Dans d'autres études, il y a eu recours à des injections passives ou auto-injections de cocaïne.

1.5.2 *Craving déclenché [10]*

Le craving déclenché (cue induced) est celui qui a été le plus exploré. Il a été étudié chez des sujets abstinents depuis un temps plus ou moins long (de deux jours à plusieurs mois) et chez les consommateurs actifs.

1.5.3 *Craving spontané [10]*

Il a été peu étudié par peur de ne pas obtenir les activations cérébrales assez nettes pour enregistrer des différences significatives, IRMf ou à la TEP entre les consommateurs chroniques et les sujets contrôlés. Les études ont été conduites chez des sujets abstinents depuis une semaine au moins.

1.5.4 Structures cérébrales impliquées dans le craving [10]

Quel que soit le contexte dans lequel survient le craving, une topographie cérébrale a été suggérée par de nombreuses études.

Il a été constaté qu'un grand nombre de structures du système mésocorticolimbique (système de récompense) étaient impliquées dans le craving.

Lorsque les sujets ressentent le craving, certaines régions cérébrales sont fréquemment activées :

- COF, complexe orbitofrontal
- GCA, gyrus cingulaire antérieur
- Cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL)
- Amygdale

Le craving coïncide avec des zones cérébrales inversement corrélées aux dysfonctionnements neurobiologiques constatés chez les sujets dépendants. Ces zones sont connues pour leur implication dans le choix, la mémoire émotionnelle et l'attribution de la saillance. Elles sont cependant moins impliquées dans la sensation d'euphorie.

De plus, une augmentation de la libération de dopamine dans le striatum dorsal (noyau caudé et putamen) est corrélée à la sensation de craving et proportionnelle à son intensité.

Une exploration du cervelet lors du craving indique que le vermis cérébelleux est activé au cours du craving. La présence de transporteur de dopamine dans cette région en serait l'origine.

2 Fréquence des demandes de prise en charge pour sevrage à la cocaïne [8]

La consommation en cocaïne est rarement à l'origine d'une demande de prise en charge dans les CSST ou CSAPA.

Le pourcentage de prise en charge pour usage de la cocaïne est d'environ 6.7 %, crack compris.

Le nombre d'usagers pour qui la cocaïne pose problème ne cesse d'augmenter (augmentation de plus de 70% entre 1999 et 2006).

La demande de prise en charge reste faible car les consommateurs de cocaïne ne se reconnaissent pas dans l'image de toxicomanes que renvoie la fréquentation d'un centre spécialisé. Cela peut s'expliquer par le fait que les usagers de cocaïne tardent à identifier certains symptômes comme liés à la cocaïne, excepté les conséquences financières.

2.1 Parcours de consommation [8]

Les consommateurs de cocaïne constituent une population hétérogène. La consommation est caractérisée par une discontinuité. Le parcours de consommation peut passer par plusieurs phases.

2.1.1 Consommation occasionnelle [8]

Les premières consommations concernent généralement les jeunes adultes (et adolescents) et sont souvent associées à des activités sociales, des milieux festifs ou dans certains milieux de travail. Ce groupe de sujets n'a pas une consommation régulière en cocaïne.

Ces consommateurs sont à la recherche d'euphorie, de sensation de bien-être, de vivre une expérience intense et aussi à la recherche d'une amélioration des performances (diminution de la fatigue, amélioration de la confiance en soi, performances sexuelles, etc.).

2.1.2 Abus ou usage nocif [8]

Le passage de l'usage occasionnel à l'usage nocif survient quand la recherche de l'euphorie et des effets plaisants devient une préoccupation pour l'usager. Ce dernier se met à consommer de façon fréquente, plus intense et plus régulière malgré l'apparition de conséquences sur sa vie personnelle et sociale.

Avec la répétition de la consommation, apparait un parcours fait de montées et de descentes de plus en plus difficile à gérer. Les premiers signes de perte de contrôle sont :

- Des envies irrépressibles de consommer
- Une répétition et une consommation massive sur un laps de temps court
- Des problèmes personnels et sociaux

La consommation peut se faire de façon journalière mais aussi de façon hebdomadaire.

2.1.3 Dépendance [8]

La dépendance à la cocaïne se caractérise par :

- L'orientation du comportement quotidien vers la recherche de substance
- La répétition des consommations et l'impossibilité de s'arrêter malgré la connaissance des conséquences négatives
- L'ambiguïté entre le désir d'arrêter et l'attirance du produit
- La fréquence et l'intensité des rechutes même après une période d'abstinence prolongée.

2.2 Circonstances associées à l'arrêt de la cocaïne [11]

Les raisons d'arrêt du produit sont multiples et peuvent prendre source dans divers évènements de vie.

Un électrochoc peut inciter le sujet à stopper sa consommation. La confrontation à la mort due à un décès d'un ami consommateur de cocaïne ou la maladie suite à un problème de santé lié à la cocaïne par un proche en sont des exemples.

Concernant l'usager lui-même, il peut y avoir un facteur déclenchant l'arrêt comme des complications psychiques ou somatiques. Elles objectivent la dangerosité du produit. Il peut s'agir d'une symptomatologie d'un vécu de mort imminente lié par exemple à une tachycardie sévère. Le patient raconte parfois une expérience de délire paranoïde après une prise de cocaïne. Il s'interroge alors sur sa normalité psychique et les conséquences de sombrer dans la folie si sa consommation de cocaïne perdure.

Les complications somatiques qui sont dues essentiellement aux propriétés vasoconstrictrices de la cocaïne, engendrent la peur d'avoir une maladie avec pour conséquence la mort. Ces complications sont diverses et variées. Elles ont été détaillées dans la partie I.

Des difficultés sociales ou financières peuvent être responsables de confrontations douloureuses et angoissantes à la réalité (perte d'un logement, interdiction de chéquier, l'arrivée d'une lettre d'huissier...). Elles peuvent parfois nécessiter l'intervention de la famille ou d'amis proches, chose redoutée par l'usager.

Une garde à vue, une incarcération, une injonction thérapeutique, peuvent être vécues, notamment ceux ayant une activité professionnelle nécessitant une transparence judiciaire, comme un choc nécessitant l'arrêt immédiat de la cocaïne et d'autres produits, s'ils sont à l'origine de sanctions judiciaires.

Pour d'autres il peut s'agir de la prise en compte progressive de l'écart existant entre ce à quoi ils avaient aspiré au début de leur consommation et ce qu'ils vivent réellement. Cet écart leur impose d'arrêter.

Certains usagers disent ne plus prendre goût aux sensations intenses et avoir perdu la saveur du quotidien. Ils évoquent parfois la perte progressive de leur autonomie psychique à mesure que leur dépendance à la cocaïne s'aggrave.

Cependant, pour ces différentes circonstances déclenchant l'arrêt de la consommation, le maintien de l'abstinence nécessite d'abord un temps de maturation et de jugement sur les pratiques addictives.

3 Stratégie pour réduire la consommation de cocaïne [8]

La prise en charge doit s'adapter à la situation clinique de la personne et répondre à ses besoins, quel que soit la stratégie, en ambulatoire ou à l'hôpital. Une des conditions indispensables est de garantir le secret professionnel.

Un programme thérapeutique structuré et individualisé doit être établi du fait de la multitude de facteurs ayant un impact sur la réponse au traitement et la persistance de son effet.

La réduction de la consommation d'une ou des substances addictives est souvent liée au nombre de tentatives et à l'adhésion au processus thérapeutique.

La prise en charge individuelle est la plus utilisée. Cependant, celles en groupe peuvent en renforcer l'adhésion et sont un complément utile.

3.1 Les facteurs ayant une influence sur le traitement

3.1.1 Facteurs liées au consommateur lui-même [8]

Le consommateur est le principal acteur capable de modifier sa consommation. Certains développent des stratégies qui leur permettent de consommer et/ou d'interrompre leur consommation. Les stratégies utilisées sont entre autres :

- être capable d'abstinence périodique ;
- être capable de refuser la cocaïne quand elle est disponible ;
- consommer à faibles doses et/ou à faible fréquence ;
- consommer uniquement dans des situations particulières ;
- ne pas axer ses activités sur la recherche de cocaïne.

Ces stratégies font partie d'un processus d'arrêt en trois phases :

- une phase de motivation ;
- une phase d'action ;
- une phase de maintien.

Dans un programme, ces stratégies doivent être identifiées et renforcées, car elles constituent des éléments d'appui pour adapter la prise en charge.

3.1.2 Alliance thérapeutique [8]

Dans l'instauration de la prise en charge, un des éléments à rechercher est l'alliance thérapeutique de bonne qualité. Elle favorise le maintien dans les programmes de soins. L'alliance thérapeutique doit être évaluée tout au long de la thérapie et les techniques de prise en charge utilisées doivent être adaptées en fonction de cette évaluation.

3.1.3 L'environnement [8]

L'entourage, composé essentiellement par la famille (conjoint, parents, enfants), amis, des enseignants etc... est un soutien social qui améliore la réponse au traitement. Plusieurs rôles peuvent être donnés comme :

- aider à réduire la consommation (soit par des conseils et accompagnement soit en orientant vers des professionnels de santé).
- repérer plus rapidement les usages à risque (cumul des consommations, recherche d'excès, etc...) et l'usage nocif ;

L'absence d'emploi, de résidence fixe, problèmes judiciaires font partie des difficultés sociales que l'on peut rencontrer.

3.1.4 Facteurs liés aux produits et aux modes de consommation [8]

Les facteurs à prendre en compte sont la durée de consommation, la fréquence et la quantité consommée. Le risque d'échec de la prise en charge augmente proportionnellement aux facteurs de risques.

3.1.5 Comorbidités [9]

Les comorbidités (notamment psychiatriques) peuvent compliquer la prise en charge. Il faut différencier les symptômes psychiatriques induits par la cocaïne du trouble psychiatrique préexistant. Une prise en charge adaptée des comorbidités somatiques et psychiatriques doit être envisagée dans ce cas.

3.1.6 Polyconsommation [8]

Une dépendance simultanée à l'alcool et à la cocaïne augmente le risque d'échec. La poly consommation est un facteur important à prendre en compte, notamment la poly dépendance.

3.2 Evaluation clinique

3.2.1 *Recueil des données [8]*

Au cours de la première rencontre, il y a une évaluation du consommateur. Il est nécessaire de recueillir des données telle que l'histoire du patient, de la consommation, des consommations associées. Il y a aussi l'environnement, les stratégies déjà mises en place par l'utilisateur éventuellement etc.

Les informations nécessaires à avoir quel que soit le stade de consommation sont :

- l'âge de début de la consommation ;
- la fréquence, la quantité consommée, la voie d'administration ;
- les situations à risque ;
- l'utilisation éventuelle d'autres substances psycho actives ;
- les conduites sexuelles à risque ;
- la survenue d'idée délirantes, de symptômes anxieux, dépressifs et d'idées suicidaires

3.2.2 *Examen somatique [8]*

L'examen somatique comprend un examen cardiovasculaire, respiratoire, dermatologique, ORL et buccodentaire.

L'évaluation globale permet de construire les différentes étapes de la prise en charge et de fixer des priorités par rapport à certaines modalités. Les modalités comprennent :

- une intervention précoce,
- un accompagnement adapté,
- un entretien motivationnel,
- un traitement médicamenteux et une prise en charge psychosociale

4 Prise en charge des sevrages non médicamenteux

4.1 Accompagnement [8]

L'accompagnement doit prendre en compte la situation de la personne au moment de la rencontre. Il faut définir des objectifs à court, moyen et long terme. Il comporte trois axes :

- la consultation médicale ;
- le soutien psychosocial ;
- le soutien psychologique.

4.1.1 Consultation médicale [8]

Un bilan somatique, une évaluation neuropsychologique et une évaluation des comorbidités psychiatriques sont proposés.

4.1.2 Soutien psychosocial [8]

Il constitue un élément important de la prise en charge notamment la consommation de cocaïne.

Le soutien psychosocial est multiple et diverse. Cela va de l'aide ponctuelle simple à une aide plus importante (exemple : accompagnement pour une insertion socioprofessionnelle).

4.1.3 Soutien psychologique

Il permet de détecter des éventuelles problématiques psychologiques. Il contribue à éviter les rechutes à court terme avec la personne. L'engagement dans une prise en charge psychothérapeutique peut être proposé.

4.2 Entretien motivationnel (EM) [8]

L'EM est une thérapie centrée sur le consommateur qui vise à augmenter la motivation intrinsèque par l'exploration et la résolution de l'ambivalence.

L'EM est combiné à d'autres stratégies psychothérapeutiques pour avoir un effet sur le suivi, sur l'adhésion de la prise en charge et la réduction de la consommation. L'EM peut aider au début de leur prise en charge.

4.3 Psychothérapies [8]

C'est une composante importante de la prise en charge et s'adresse aux usagers dépendants. Les principales psychothérapies pour la cocaïne sont :

- la thérapie cognitive et comportementale (TCC)
- les thérapies comportementales
- les thérapies psychodynamiques
- thérapies familiales

4.3.1 *Thérapies cognitives et comportementales (TCC) [8]*

La TCC est une méthode qui s'intéresse à la consommation de cocaïne et aux difficultés en lien avec cette consommation.

Elle comprend deux parties qui sont l'analyse fonctionnelle et l'acquisition de nouvelles compétences cognitives et comportementales pour faire face à la consommation et aux problèmes qui sont à l'origine de celle-ci.

Lors de l'analyse fonctionnelle, il faut aborder les points primordiaux qui sont les circonstances, les moments, les lieux de l'usage et les raisons cognitives et émotionnelles de la consommation.

Il faut d'abord définir un objectif commun avec le patient. La psychothérapie s'intéresse à la fois à la consommation et à l'histoire personnelle. Les thèmes évoqués lors des séances sont :

- renforcer la motivation ;
- gestion du *craving* ;
- mettre en place les stratégies pour faire face aux envies de consommer la cocaïne ;
- stratégies pour résister aux sollicitations
- résoudre les problèmes urgents.

En général, deux à trois séances sont possibles par thème. La TCC doit être présentée au patient au début de sa prise en charge. Elle fait partie du programme thérapeutique et doit durer au minimum 12 semaines avec un suivi hebdomadaire.

La TCC est particulièrement adaptée lorsqu'il existe des facteurs déclenchants identifiés ou lorsqu'il y a un *craving* important.

4.3.2 *Thérapies psycho-dynamiques [8]*

Ces thérapies travaillent sur les notions de responsabilité et de souffrance propres au sujet.

Elles visent à interroger la place du produit dans l'économie psychique, à restaurer une image de soi, à entamer un travail de deuil, à favoriser le retour des émotions et sentiments.

Elles peuvent être proposées à des temps différents de la prise en charge selon l'évolution clinique et peuvent être complémentaires d'une TCC.

4.3.3 *Thérapie familiale [8]*

La thérapie familiale est importante dans la prise en charge. Le soutien familial est un facteur primordial dans la reconstruction de la personne, le maintien dans une thérapie et le maintien d'une abstinence à long terme.

5 *Indicateur de suivi [8]*

Au cours de la prise en charge, le suivi de certains indicateurs est nécessaire pour adapter la stratégie en fonction des résultats.

5.1 *Craving [8]*

C'est un indicateur important et il est recommandé de l'évaluer régulièrement en termes de durée, d'intensité et de fréquence. Les principaux éléments de psychothérapie sur le craving sont :

- expliquer au patient le caractère normal et la durée limitée dans le temps du craving ;
- identifier les stimuli et déclencheurs du craving ;
- comprendre l'expérience de craving du patient ;
- transmettre et pratiquer les techniques qui permettent de le gérer.

5.2 Autres indicateurs de suivi [8]

Parmi les autres indicateurs que l'on retrouve au cours de la prise en charge, il y a :

- l'objectif du patient en termes d'abstinence ;
- la participation aux réunions de groupe d'entraide ;
- le niveau de soutien social ;
- les symptômes de sevrage.

6 Prise en charge médicamenteuse [8]

Aucun médicament n'a une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans le traitement du sevrage et des complications liés à la cocaïne.

Cependant, des essais cliniques ont permis d'identifier des agents pharmacologiques qui peuvent être utilisés dans certaines phases de la prise en charge.

La prescription d'un de ces médicaments doit se faire dans le cadre d'un programme structuré qui inclue une psychothérapie et une prise en charge psychosociale.

Les traitements médicamenteux sont utilisés en fonction de l'objectif recherché :

- la gestion du syndrome de sevrage ;
- la prévention de la rechute et l'aide au maintien de l'abstinence ;
- le traitement des effets d'une intoxication aiguë à la cocaïne.

6.1 Prévention des rechutes

6.1.1 La cible glutamatergique [3]

Cette utilisation repose sur l'hypothèse d'une normalisation des taux de glutamate ce qui permettrait de diminuer le phénomène de « manque » psychique et le « ravivement » des sentiments de « bien-être » suite à des stimuli environnementaux.

6.1.1.1 Le modafinil [3]

Ce médicament est prescrit dans la narcolepsie. Ses mécanismes ne sont pas décrits précisément mais ses propriétés d'activateur glutamatergique en font un traitement dans la dépendance.

Les essais cliniques ont montré une réduction de l'euphorie, du craving et un maintien de l'abstinence notamment chez les patients dépendants à la cocaïne seulement.

La posologie varie de 200 à 400 mg par jour. Actuellement, la dose initiale recommandée est de 200 mg par jour. La dose quotidienne totale doit être administrée en une seule prise le matin ou deux prises matin et midi.

Lorsqu'il est prescrit pour une période prolongée, le médecin doit réévaluer régulièrement l'utilisation du modafinil, car son efficacité à long terme n'a pas été évaluée.

6.1.1.2 Le Topiramate [3]

Le Topiramate agit sur le glutamate mais aussi sur l'acide gamma aminobutyrique (GABA). Il est utilisé comme anticonvulsivant et en traitement préventif de la migraine.

Il permet une réduction du craving et le maintien d'abstinence. Il y a une instauration à une posologie de 25 à 50 mg le soir, pendant une semaine. La posologie doit être progressivement augmentée par ajout de 25 ou 50 mg par jour administrés en 2 prises par palier d'un ou deux semaines.

Un bilan complet doit être effectué avant l'instauration du traitement. Il comprend un ionogramme sanguin, un bilan hépatique complet, un hémogramme, l'urée et la créatinine plasmatiques, un ECG et un test de grossesse (éventuellement)

La durée du traitement dans les études disponibles est de 3 mois. L'arrêt du traitement doit être progressif et contrôlé.

6.1.2 La cible dopaminergique [3]

Le disulfirame est le médicament qui a bénéficié du plus grand nombre d'essais cliniques contrôlés. Il agit par inhibition de l'acétaldéhyde déshydrogénase, ce qui provoque un effet antabuse où la dopamine joue un rôle important.

Son efficacité est démontrée dans la réduction de la consommation, du craving, de la dysphorie et dans le maintien de l'abstinence.

Un bilan pré-thérapeutique doit être fait avant sa prescription chez les patients dépendants à la cocaïne et à l'alcool.

La posologie est de 1 comprimé par jour à 500 mg. Il doit être pris avec un verre d'eau, le matin au petit déjeuner après une abstinence d'alcool d'au moins 24 heures. La durée du traitement est de douze semaines.

6.1.3 La cible GABAergique [3]

Les benzodiazépines ciblent la transmission GABAergique et permettent de prendre en charge la symptomatologie anxieuse en phase aiguë.

Elles sont qualifiées de coprescription symptomatologique dont le but est une abstinence à long terme.

La tiagabine, a montré des résultats intéressants à des posologies de 12 et 24 mg/j chez des patients dépendants à la cocaïne sous substitution opiacée par chlorhydrate de méthadone (réduction de la consommation de cocaïne, des comportements de recherche de cocaïne).

Avec le baclofène a été décrit un potentiel anticraving pour des posologies comprises entre 20 et 40 mg par jour.

A noter que le potentiel addictogène des benzodiazépines ne doit pas être négligé

6.2 Le vaccin anti-cocaïne [12]

Un vaccin anti-cocaïne est en cours d'étude chez l'homme en Amérique du Nord et en Espagne

Le laboratoire Xenova teste un traitement de la dépendance à la cocaïne dont le mécanisme d'action est identique à celui d'un vaccin.

Une chaîne carbonée et une protéine de choléra désactivée ont été ajoutées à une molécule de cocaïne désactivée pour former le vaccin et neutraliser l'action de la cocaïne. Le système immunitaire réagit contre la menace.

Ce vaccin permet de supprimer l'euphorie provoquée par la cocaïne, ainsi que la dépendance en réduisant les symptômes de sevrage.

Les essais chez l'homme montrent une bonne tolérance avec un schéma d'administration de cinq injections sur trois mois.

6.3 Prise en charge des effets liés à une intoxication aigue [8]

Il n'y a aucun antidote spécifique du surdosage en cocaïne. Le traitement de l'intoxication aigue consiste à agir sur les symptômes engendrés par la consommation comme l'hyperexcitation physique et psychique, l'anxiété.

Partie III

III Prise en charge du craving avec la N-Acétylcysteine

Plusieurs études précliniques ont démontré le rôle du glutamate dans la dépendance aux SPA, ce qui a mené à se focaliser dans la restauration de la fonction glutamatergique.

La N-Acétylcysteine, un agent glutamatergique sûr et bien toléré, peut être utilisé dans les troubles liés aux SPA. Des études préliminaires ont montré une efficacité potentielle de la NAC sur le craving à la cocaïne.

1 Généralités sur la NAC [13]

La N-acétylcystéine est un dérivé de l'acide aminé cystéine, avec un groupement acétyl qui est attaché à l'atome d'azote. La structure chimique de la NAC est présentée dans la figure suivante.

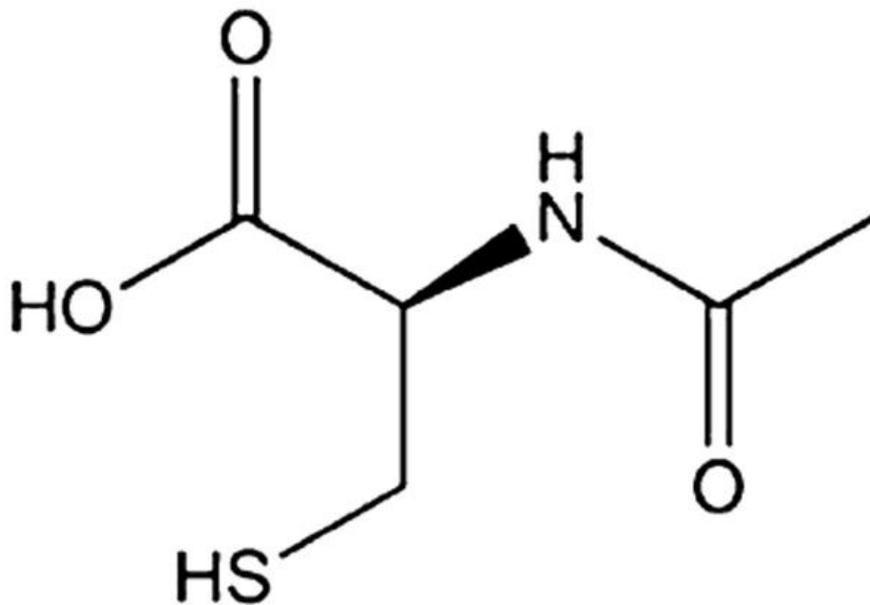


Figure 4 : Structure de la N-Acétylcysteine (D'après McClure *et al* (2014))

2 Voie d'administration de la NAC [14]

Plusieurs formes sont retrouvées. Par voie orale, la N-acétylcystéine est utilisée dans la prise en charge de troubles des sécrétions bronchiques. La biodisponibilité orale de la NAC est comprise entre 4 et 10%.

On retrouve aussi :

- La voie ophtalmique. Elle est utilisée dans la prise en charge de cicatrisations cornéennes.
- La voie injectable. Elle est utilisée dans la prise en charge d'intoxications aiguës par le paracétamol.
- La voie trachéobronchique. Elle est utilisée dans la prise en charge d'encombrements bronchiques chez le trachéotomisé.
- La voie nasale, en association au benzalkonium et au tuaminoheptane. Elle est utilisée dans la prise en charge de rhinopharyngites.

3 Utilisation actuelle de la NAC [13] [14]

La NAC est connue pour être utilisée en tant qu'agent mucolytique pour les troubles broncho-pulmonaires. Elle est utilisée contre la toux grasse. Elle exerce son action sur la phase gel du mucus. Elle rompt les ponts disulfures des glycoprotéines du mucus et le liquéfie. Cela favorise ainsi l'expectoration.

On la retrouve aussi dans le traitement des broncho pneumopathies chroniques obstructives. Le même mécanisme est retrouvé pour rendre moins épais le mucus épaissi dans la fibrose cystique et pulmonaire.

Le traitement par la NAC par voie orale à long terme pour les bronchites chroniques est bien toléré. Les effets indésirables signalés sont généralement légers et incluent souvent des troubles gastro-intestinaux qui ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. Une irritation locale a également été signalée lors de l'administration en tant que mucolytique.

En ophtalmologie, la NAC est un inhibiteur de la collagénase, enzyme protéolytique sécrétée en quantité importante lors de toute lésion de l'épithélium et provoquant la dégradation des fibres polypeptidiques de collagène cornéen.

En toxicologie, la NAC est aussi utilisée comme antidote par voie orale ou intraveineuse pour traiter l'intoxication au paracétamol en agissant en tant que précurseur à la synthèse du glutathion (GSH). Elle forme des complexes avec les métabolites toxiques ce qui empêche la nécrose des cellules hépatiques.

Des réactions allergiques sont observées avec une forte concentration de la NAC et lors de l'utilisation par voie intraveineuse.

4 **Elargissement de l'utilisation de la NAC [15], [16]**

La NAC est de plus en plus utilisée dans divers troubles psychiatriques. Une étude récente a résumé les utilisations de la NAC en neuropsychiatrie :

- Troubles liés aux substances psycho actives,
- Jeu pathologique
- Troubles obsessionnels compulsifs (TOC)
- Autres troubles compulsifs
- Schizophrénie
- Dépression unipolaire et troubles bipolaires
- Autisme
- Troubles neurodégénératifs (Alzheimer, Parkinson)

Cette étude a noté l'efficacité prometteuse de la NAC comme pharmacothérapie pour ces divers troubles. Cependant, ces essais sont préliminaires et de nouveaux essais d'efficacité de la NAC sont nécessaires.

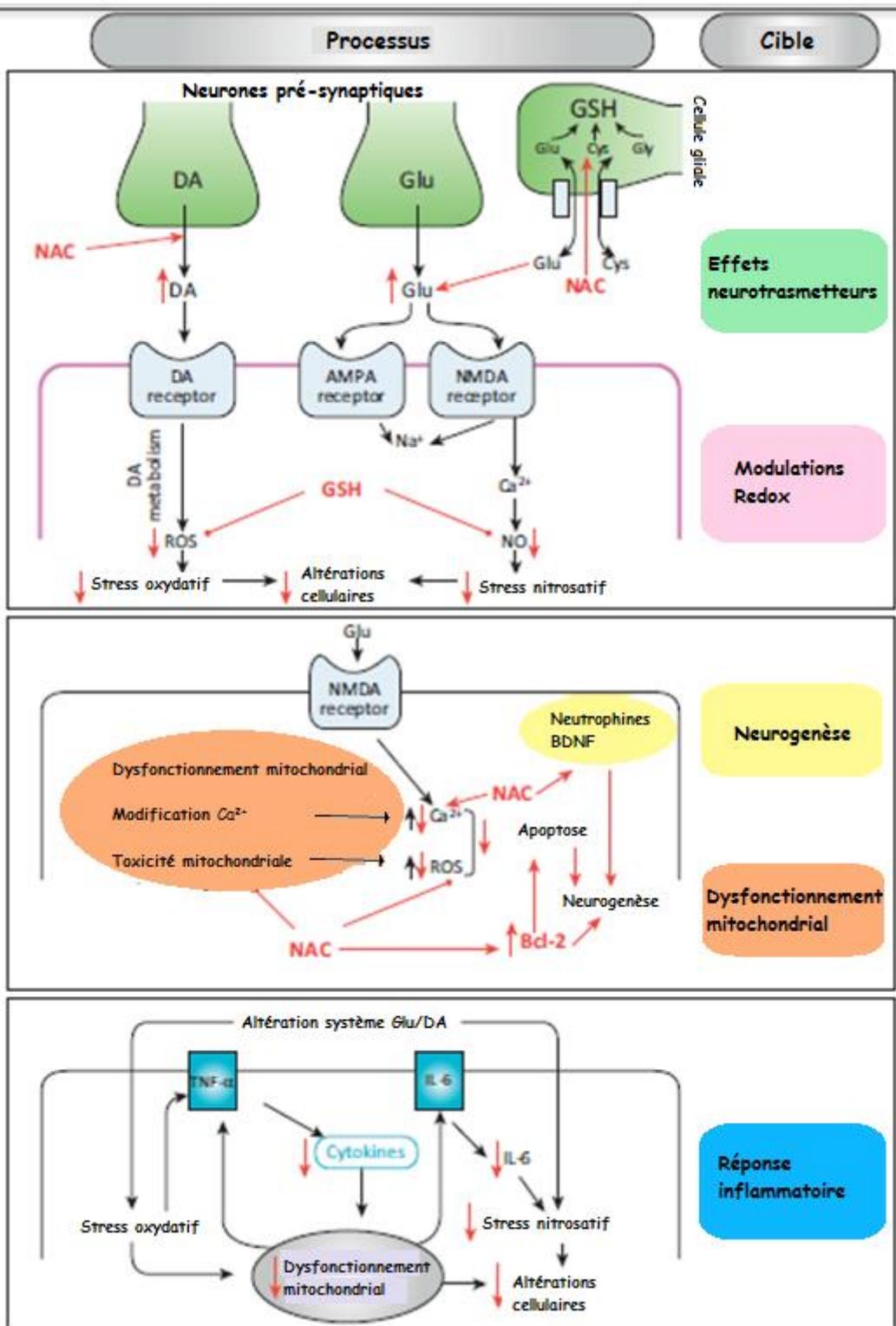
5 Spécialités contenant la NAC commercialisées en 2016

Tableau 2 : Spécialités en France contenant de la NAC d'après Vidal [14]

<u>Voie d'administration</u>	<u>Nom</u>	<u>Forme galénique</u>	<u>Dosage</u>	<u>Indication</u>	<u>Posologie (Adulte)</u>
Orale	Acétylcysteine (Arrow, Biogaran)	Cpr effervescent	200mg	Troubles de la sécrétion bronchique	600 mg par jour en 3 prises
	Acétylcysteine (EG, Biogaran, Ratiopharm, Mylan, Sandoz ou Teva)	Poudre pour solution buvable en sachet	200 mg	Troubles de la sécrétion bronchique	600 mg par jour en 3 prises
	Exomuc®	Poudre pour solution buvable en sachet	200 mg	Troubles de la sécrétion bronchique	600 mg par jour
	Fluimucil®	Solution buvable	2 g	Troubles de la sécrétion bronchique	600 mg par jour (3 godet doseur)
		Poudre pour solution buvable	200 mg	Troubles de la sécrétion bronchique	600 mg par jour
	Mucomyst®	Poudre pour solution buvable	200 mg	Affection respiratoire récente avec difficulté d'expectoration	600 mg par jour
	Mucothiol®	Cpr pelliculé	200 mg	Troubles de la sécrétion bronchique	600 mg par jour
	Solmucol®	Poudre pour solution buvable	200 mg	Troubles de la sécrétion bronchique	600 mg par jour
	Humex®	Cpr à sucer	100 mg	Troubles de la sécrétion bronchique	600 mg par jour

Injectable	Hidonac®	Solution injectable pour perfusion	5 g pour flacon 25 mL	Intoxication aigue par paracétamol	Perfusion lente avec dose charge et entretien
Ophtalmique	Euronac®	Collyre en solution	5 g	Cicatrisation ulcères cornéens	1 goutte 5 fois par jour maximum
	Génac®	Collyre en solution	250 mg	Cicatrisation ulcères cornéens	1 goutte 5 fois par jour maximum
Endo trachéo-bronchique	Mucomystendo®	Solution en ampoule pour instillation locale	1g pour 1 ampoule de 5 mL	Traitement de l'encombrement des voies respiratoires en instillation locale	2 mL à diluer dans quantité égale de sérum physiologique
Nasale	Rhinofluimucil®	Solution pour pulvérisation nasale	1g NAC + Tuamino heptane + Benzalkonium	Traitement de courte durée des rhumes avec sécrétion nasale importante chez l'adulte	2 pulvérisations dans chaque narine, 3 ou 4 fois par jour

6 Propriétés de la NAC sur la neurotransmission [15]



TRENDS in Pharmacological Sciences

Figure 5 : Cible de la NAC sur la neurotransmission (Adapté d'après Berk.M et al (2013))

La NAC contrôle et module les systèmes de neurotransmetteurs clés qui sont impliqués dans plusieurs pathologies psychiatriques. Les neurotransmetteurs concernés sont le glutamate et la dopamine.

6.1 Le Glutamate [15], [17]-[22]

La synthèse, la libération, les concentrations synaptiques ainsi que le recyclage du glutamate sont contrôlés. Le dysfonctionnement de ce système induit plusieurs maladies neuropsychiatriques telles que la schizophrénie et l'addiction. [15]

L'activation excessive du N-méthyl-D-aspartate (NMDA, récepteur au glutamate) est au cœur de la neurotoxicité associée à plusieurs formes de dommages neuronaux et de dégénérescence. [15]

L'antiport cystine/glutamate (dit système x_c) est un élément clé dans le contrôle de la concentration extra cellulaire en glutamate et dans le rétrocontrôle de la libération du glutamate. Exprimé le plus souvent dans les astrocytes du cerveau, l'activité de cet antiport est l'agent déterminant de la sortie du glutamate. [17]

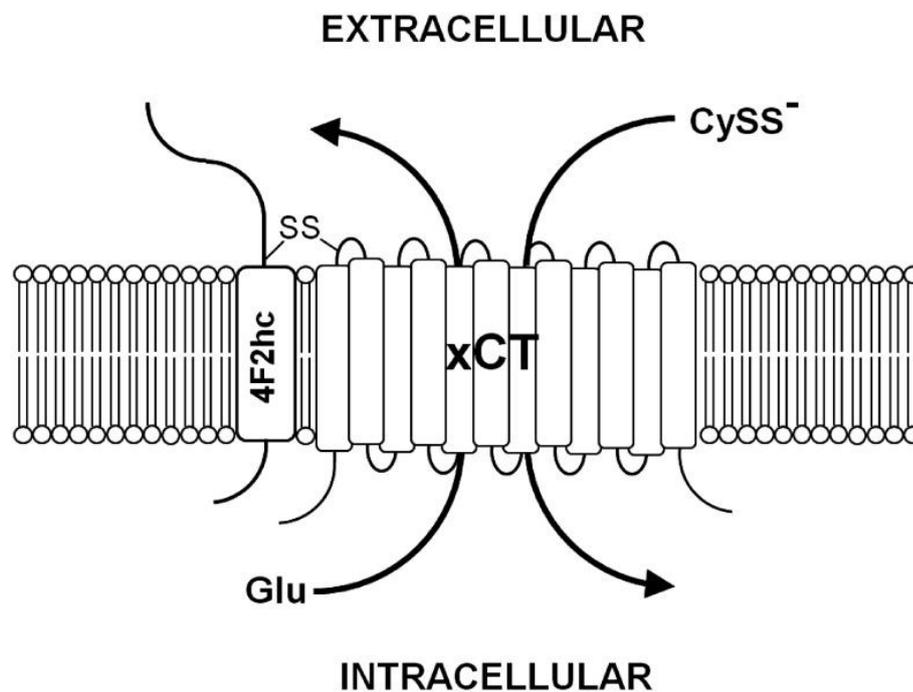


Figure 6 : Système x_c (D'après Lewerenz.J et al (2013)) [17]

Le système x_c est composé d'une chaîne lourde 4F2 et d'une chaîne légère xCT qui sont liées par un pont S-S. Le système x_c échange une cystine extracellulaire contre un glutamate intracellulaire. [17]

Le glutamate extracellulaire active les récepteurs métabotropes du glutamate (mGluR2/3) situés dans les neurones présynaptiques et régule ainsi la neurotransmission des vésicules de glutamate. [18]

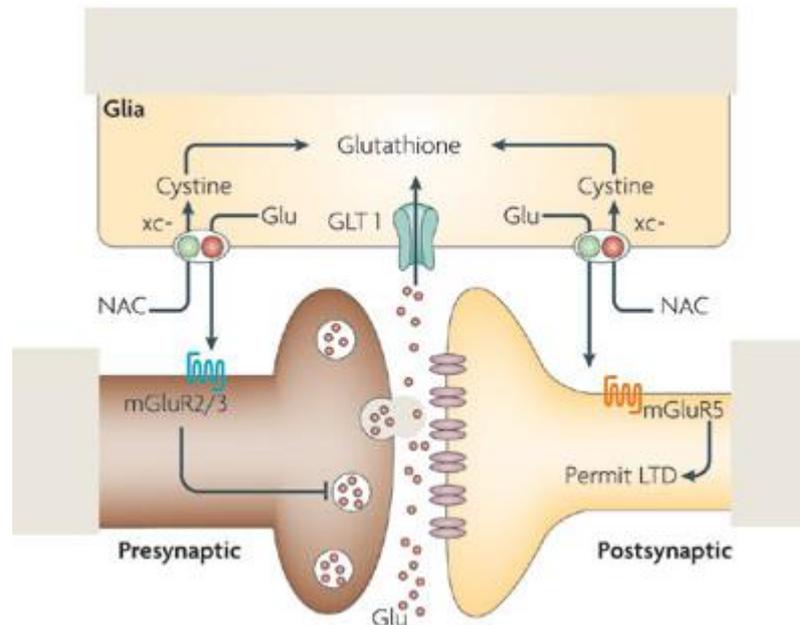


Figure 7 : Homéostasie du glutamate (D'après Kalivas.W (2009))

L'administration de la NAC agit en activant l'antiport cystine/glutamate par l'apport de cystine, ce qui module la neurotransmission glutamatergique. [19]

A travers la régulation de ce système par la NAC, il a été montré les effets bénéfiques dans la schizophrénie, l'amélioration des déficits comportementaux et la surélévation de la concentration extracellulaire en glutamate. La NAC inverse les effets psychomimétiques de la phencyclidine qui induit, de par ces effets, des symptômes schizophréiniformes. [20], [21]

De plus, la NAC démontre des effets bénéfiques chez les modèles animaux souffrant d'addiction à la cocaïne de par la stimulation de l'antiport cystine/glutamate et du récepteur pré-synaptique mGluR2/3. [22]

En plus de la régulation de libération du glutamate, la NAC, via le GSH et de ses dérivés, a la capacité de moduler l'activité du récepteur NMDA. Le récepteur NDMA et plusieurs autres protéines, sont régulés par les concentrations toxiques en espèces oxydantes. Une élévation des agents

oxydants réduit l'activité du récepteur NDMA via la liaison directe aux sites sensibles au redox et l'épuisement du GSH résume l'effet observé.[15]

Ces facteurs tous combinés montrent que la NAC contrôle la neurotransmission glutamatergique directement et indirectement. En considérant que le glutamate joue un rôle central dans la signalisation de multiples troubles neuropsychiatriques, cela revient à dire que l'activité de la NAC est un élément clé à son effet thérapeutique. [15]

6.2 La Dopamine [15], [18], [23]

La dopamine est considérée comme ayant un rôle majeur dans les pathologies neuropsychiatriques (Parkinson, schizophrénie). La capacité de la NAC à contrôler la dopamine est remarquable. [15]

La régulation par la NAC de l'antiport cystine/glutamate et du mGluR2/3 a mis en évidence en parallèle une régulation de la libération de dopamine des terminaisons présynaptiques. La NAC peut réguler la libération de dopamine via la régulation du statut redox de la cellule et des effets antioxydants du GSH (cf figure n° 5). [18]

La dopamine est un puissant agent oxydant, qui induit la formation de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et de radicaux libres, à travers une auto-oxydation et un métabolisme normal de la cellule. C'est pour cela que le dérèglement de la signalisation de la dopamine contribue majoritairement à la neuro-toxicité. [15]

La méthamphétamine intervient dans la libération de dopamine et conduit à l'apoptose neuronale. Elle induit une réduction des récepteurs de la dopamine (DAT). La NAC améliore le stress oxydatif induit par la méthamphétamine et prévient la régulation négative du transporteur de la dopamine dans le striatum. Elle atténue la réduction des DAT. [23]

Ces résultats ne reflètent pas seulement les effets thérapeutiques de la NAC, mais démontrent aussi l'importance de l'antiport cystine/glutamate et de la régulation par le Glutathion (GSH) du stress oxydatif dans la signalisation de la dopamine. [15]

7 Propriétés de la NAC dans l'homéostasie oxydative [15]

Le cerveau est sensible au changement dans le statut redox. La forte activité métabolique de cet organe est une source persistante des substances oxydantes. L'utilisation du dioxygène par la mitochondrie pour la production d'énergie génère des radicaux libres d'O₂.

L'activité de neurotransmetteur génère également des radicaux libres, par l'auto-oxydation de la dopamine et par la neuro-toxicité liée à la signalisation glutamatergique qui est une source importante du stress oxydatif.

Les neurones comptent sur l'intégrité des membranes axonales pour une signalisation efficace. Ces membranes, riches en acides gras poly insaturés, sont vulnérables aux dommages des radicaux libres.

De plus, le stress oxydatif excessif peut conduire à une toxicité neuronale et à la mort cellulaire, mais les systèmes redox jouent également un rôle de régulation important dans l'activité enzymatique des systèmes de signalisation intracellulaires et sur les récepteurs.

Un exemple est la régulation redox du récepteur NMDA (vu précédemment). Ainsi, même les perturbations modérées de l'équilibre redox peuvent altérer les fonctions neuronales même en absence de toxicité et de dommages neuronaux.

Les preuves d'une signalisation oxydante perturbée dans les troubles psychiatriques sont évidentes. Des altérations de plusieurs biomarqueurs du stress oxydatif, y compris les enzymes impliqués dans la production de radicaux libres, ont été observées dans l'hyperactivité avec déficit de l'attention, les troubles bipolaires, l'autisme, la dépression et la schizophrénie.

Les mitochondries sont une source importante en radicaux libres dans le cerveau, comme un sous-produit de la production d'énergie. De plus, le dysfonctionnement mitochondrial peut élever le stress oxydatif.

Les altérations de la fonction mitochondriale sont observées en particulier dans la schizophrénie et les troubles bipolaires. Les troubles mitochondriaux génétiques sont également associés à une incidence élevée de troubles psychiatriques, en particulier les troubles de l'humeur et la psychose.

La principale molécule anti-oxydante endogène dans le cerveau est la *GSH*, qui est la clé dans le mécanisme d'action de la *NAC*. La réduction de la *GSH* est un des plus anciens biomarqueurs en psychiatrie, connue dans l'étude de la dépression, la schizophrénie et les troubles bipolaires. La *GSH* est un redox très efficace, portant un groupe thiol libre qui peut interagir directement avec des espèces réactives oxygénées/azotées et maintenir le statut oxydant des enzymes cellulaires clés.

Le cycle de la *GSH* et des espèces de glutathion disulphides réduites (*GSSG*) est un mécanisme essentiel pour la régulation de l'équilibre oxydant cellulaire.

Chez les souris, le déficit de l'enzyme intervenant dans la synthèse de *GSH* montre des symptômes évocateurs de schizophrénie ou de troubles bipolaires, incluant une réponse accrue aux psychotomimétiques. Le traitement avec la *NAC* change certains de ces déficits.

Parallèlement, le déficit en *GSH* dans le cerveau induit des trous de mémoire qui sont inversés par la *NAC*. Les concentrations en *GSH* sont efficacement restaurées par la *NAC*. Cette dernière agit en tant que donneur de cystéine qui est le réactif limitant pour la synthèse de *GSH*. La *NAC* est aussi efficace en inversant le stress oxydatif lors du dysfonctionnement mitochondrial.

La *NAC* contribue aussi au maintien de l'équilibre oxydatif à travers son action sur le cycle cystéine/cystine. Similairement au *GSH* et *GSSG*, la cystéine et la cystine sont couplés aux partenaires redox qui aident à prévenir le dysfonctionnement de l'oxydation cellulaire. De là, les actions de la *NAC* sont multiples et interconnectées: la production de *GSH*, l'intervention dans le cycle cystéine/cystine, et les actions menées sur l'antiport glutamate/cystine, contribuent au maintien de l'équilibre oxydant et des fonctions cellulaires.

8 Mécanisme d'action de la NAC dans le craving à la cocaïne [13], [17], [24]-[30]

La NAC restaure les échanges cystine-glutamate. De par ses propriétés anti-oxydantes, elle active le système échangeur cystine-glutamate x_c . Elle pénètre dans la cellule après être désacétylée en cystéine et oxydée en cystine par l'intermédiaire des transporteurs à cystéine. [13]

Une fois transportée par le système échangeur dans la cellule, la cystine est réduite en cystéine pour la synthèse de GSH. [17]

Lors d'un manque lié à la cocaïne ou à la nicotine, la sous-unité xCT du système x_c est réduite en quantité et en qualité dans le noyau accumbens (NAc). [24], [25]

La NAC active le système glial x_c qui échange une cystine extracellulaire avec un glutamate intracellulaire (stoechiométrie 1 : 1). Cela élève ainsi le glutamate extra synaptique et restaure la concentration en xCT et GLUT1. [13]

Cette augmentation en glutamate s'oppose aux concentrations extra-synaptiques réduites lors d'un craving. [13]

La restauration du glutamate active alors le mGLUR2/3 présynaptique qui va inhiber la libération de glutamate dans la fente synaptique et donc la recherche de drogue. En effet, la recherche de drogue se traduit par une libération excessive de glutamate dans la fente synaptique. [13]

Les hautes concentrations de la NAC dans les tissus poussent le glutamate à la sortie via le système x_c . Les hautes concentrations de glutamate extra-synaptique active mGluR2/3 et aussi mGluR5. Cependant l'activation de mGluR5 inhibe l'activation de mGluR2/3. Il en résulte une potentialisation des courants post-synaptiques excitateurs (CPSE) activés dans le noyau accumbens (NAc). Cette activation de mGluR5 diminue l'efficacité de la NAC dans le craving. Une administration simultanée de la NAC et d'un antagoniste du mGluR5 améliorerait l'efficacité de NAC dans le craving à la cocaïne.[26]

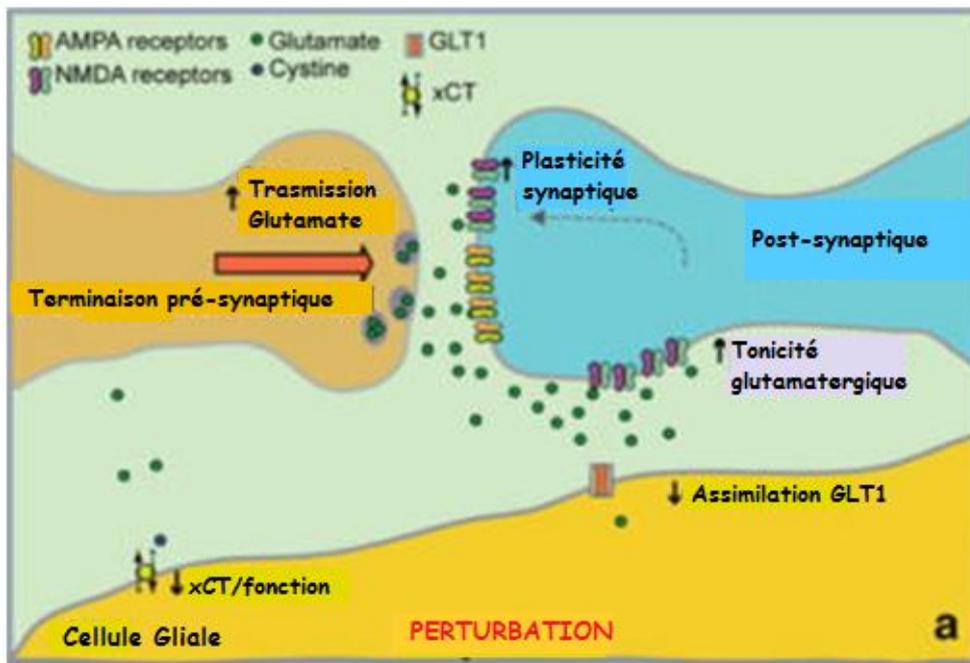


Figure 8 : Représentation d'une synapse dans le NAc avec l'entrée du glutamate du cortex préfrontal lors d'un craving à la cocaïne, nicotine ou héroïne (Adapté d'après McCure *et al* (2014)) [13]

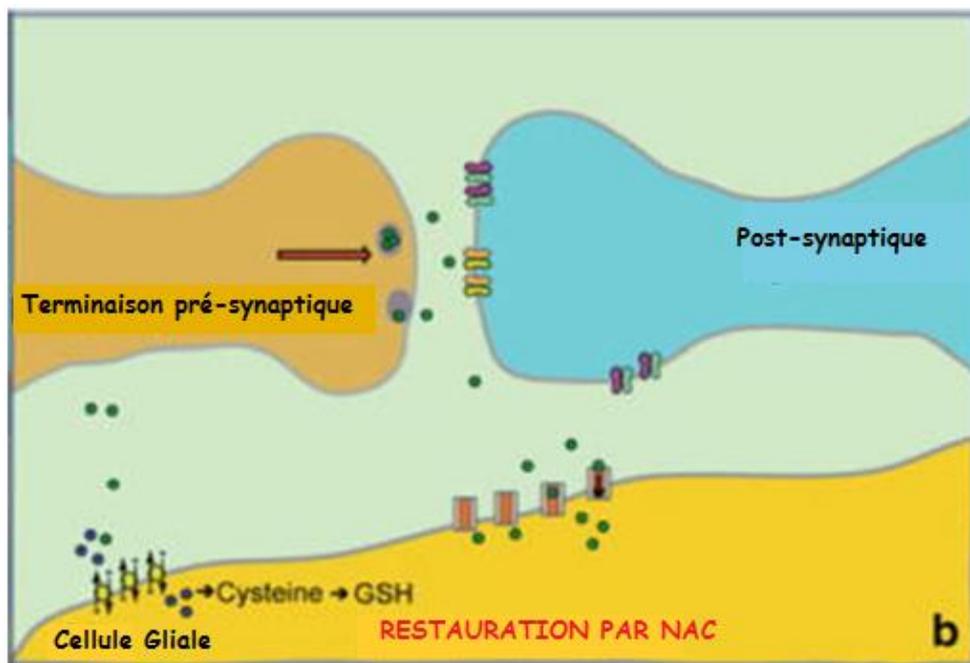


Figure 9 : Représentation de la même synapse lors d'une restauration du glutamate par la NAC. D'après McCure *et al* (2014) [13]

Après administration de la NAC, il y a restauration positive de la sous unité xCT et GLUT1. S'en suit une assimilation du glutamate de l'espace extrasynaptique. Cela conduit à une diminution des récepteurs NMDA extrasynaptiques et l'inhibition de la rechute induite par la plasticité synaptique.

De plus, une étude de Reissner *et al* (2010) a mis en évidence l'importance de la NAC sur *GLT1* pour la réduction de la recherche de drogue. La restauration de *GLT1* par la NAC est cruciale pour inhiber le craving à la cocaïne. Cependant, le mécanisme de restauration de *GLT1* par la NAC est actuellement inconnu. [27]

Il est possible que la restauration de *GLT1* après traitement par la NAC empêche l'excès de glutamate dans l'espace extra-synaptique en augmentant la consommation de glutamate. Cela inhibe ainsi l'activation de la sous unité *GluN2B* du récepteur NMDA. [27], [28]

Par la suite, il y a inhibition de la rapidité de la plasticité synaptique qui est retrouvée dans la recherche de drogue.[29]

La réduction de l'activation des récepteurs *GLUN2B* du NMDA pourrait influencer l'insertion de la sous unité AMPA perméable au calcium (*GluA1*) qui est augmenté durant le craving à la cocaïne.[29]

La réduction du *GluA1* contenu dans les récepteurs AMPA pourrait inhiber l'augmentation rapide du diamètre de tête de l'épine dendritique, connu pour augmenter les vulnérabilités aux rechutes.[30]

9 Etudes cliniques

9.1 Sécurité chez les populations utilisant des SPA

9.1.1 *Chez les populations cocaïnomanes [31], [32]*

Pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité de la NAC par voie orale chez les populations présentant des troubles liés aux SPA, LaRowe et ses collègues ont mené une étude cross-over en milieu hospitalier (2006). [31]

Cette étude impliquait deux séjours distincts, avec «non recherche de drogue» des patients cocaïnomanes dépendants (n=13). Parmi les sujets, il y avait six hommes et sept femmes avec un âge moyen de 37.1 ans qui respectaient les critères DSM IV pour la dépendance à la cocaïne. Parmi ces sujets, huit étaient des fumeurs de crack, deux utilisaient la voie sniffée et le reste utilisait le crack, la poudre et le free-base. Les sujets tabagiques ont été autorisés à recevoir les patchs de nicotine. Le sevrage à la cocaïne a été évalué en utilisant le questionnaire CSSA (Cocaine Selective Severity Assessment). [31]

Ces patients ont reçu 600 mg de NAC ou un placebo à base de lactose toutes les 12 heures pendant 3 jours. Deux heures après chaque administration, les signes vitaux, l'évaluation du craving et les effets indésirables liés au médicament ont été évalués. Cette opération a été répétée trois fois avec un intervalle de douze heures pour un total de quatre doses. Les sujets ont reçu une dose totale de 2400 mg au cours de l'étude. Des évaluations supplémentaires sur le craving et les effets indésirables ont eu lieu 14 heures après la dernière prise. [31]

Quatre jours après le premier séjour, les sujets ont été admis pour une seconde hospitalisation. Les protocoles étaient identiques au premier séjour, excepté le fait que les patients ayant reçu la NAC au cours du premier séjour ont reçu le placebo au cours du second séjour. Idem pour ceux ayant reçu le placebo au cours du premier séjour, ont reçu la NAC au deuxième séjour. [31]

Au cours de ces deux hospitalisations, vingt cas d'effets secondaires ont été rapportés avec la NAC et treize avec le placebo. Aucune différence n'a été trouvée dans le nombre de participants rapportant les effets indésirables entre le groupe placebo et le groupe NAC. [31]

Les effets indésirables rapportés (groupe NAC vs placebo) sont :

- Démangeaisons (1 vs 5)
- Maux de têtes (3 vs 1)
- Diarrhée (2 vs 2)
- Crampes abdominales (2 vs 0)
- Fatigue (1 vs 0)
- Aphtes (1 vs 0)
- Douleurs à la poitrine (1 vs 0)
- Mal aux oreilles (1 vs 0)
- Augmentation de la pression artérielle (4 vs 2)
- Augmentation de l'appétit (1 vs 0)

Aucun effet indésirable grave n'a été révélé et l'étude a démontré que la NAC était fiable et bien tolérée chez les participants de l'étude. [31]

Une autre étude de *Mardikian et al* (2006) en ambulatoire a évalué la sécurité et la tolérabilité chez les patients cocaïno-dépendants. Les sujets recrutés cherchaient un traitement pour la cocaïne et répondaient au critère DSM V. Les sujets choisis étaient dépendants à la cocaïne (n=23). Les sujets comprenaient 22 hommes et une femme avec une moyenne d'âge de 40 ans. Parmi ces sujets, certains étaient dépendants à l'alcool (26%), consommaient de la marijuana (47.8 %) ou consommaient du tabac (73.9%). Trois doses de la NAC ont été évaluées dans cette étude ouverte pendant une durée de quatre semaines avec deux visites cliniques par semaine. [32]

Durant la phase de médication, les 8 premiers sujets ont reçu une dose de 600 mg deux fois par jour (1200 mg par jour). Après que les huit sujets aient démontré que cette dose est bien tolérée, neuf autres sujets ont reçu 2 capsules de 600 mg deux fois par jour (2400 mg par jour). Une fois que ces neuf sujets ont démontré que cette dose est bien tolérée, les six derniers sujets ont reçu deux capsules de 600 mg trois fois par jour (3200 mg par jour). [32]

Aucun effet secondaire grave ne s'est produit et aucun sujet n'a été exclu de l'étude en raison d'effets secondaires. Les trois effets indésirables les plus courants ont été :

- Prurit sans rash (6 fois chez les trois groupes de sujets)
- Maux de tête (6 fois chez cinq sujets)
- élévation de la pression artérielle (5 fois chez un sujet)

Ces effets secondaires ont été rapportés généralement au début du traitement. Toutes les doses ont démontré être fiables et bien tolérées au cours de cette étude. [32]

Le taux de maintien des participants à travers l'étude de quatre semaines était plus élevé chez les groupes ayant reçu une dose quotidienne de 2400 mg et 3600 mg avec des taux respectifs de 88% et 83%. Le taux de maintien dans le groupe ayant reçu 1200 mg était de 37.5%. [32]

De plus, la consommation de la cocaïne autoévaluée par les sujets (confirmée biologiquement par des tests urinaires) a été réduite parmi les participants qui sont restés dans l'étude. [32]

9.1.2 Chez les populations utilisant le cannabis [13], [33]

Une étude ouverte de Gray et al (2010) sur la NAC a été menée auprès des jeunes adultes dépendants au cannabis (n=24 et âgés de 18 à 21 ans) intéressés pour diminuer leur consommation en marijuana. L'étude s'est déroulée sur une période de traitement de quatre semaines avec une dose de 2400 mg/j (1200 mg deux fois par jour). [33]

Il y avait quatre visites hebdomadaires pour évaluer la tolérance et les effets cliniques de la NAC. 19 sujets ont rapporté des effets indésirables faibles ou modérés qui sont :

- Douleurs abdominaux (5 sujets)
- Douleurs musculaires (5 sujets)
- Insomnie (4 sujets)
- Mal de tête (3 sujets)
- Congestion nasale / nez qui coule (3 sujets)
- Nausée (3 sujets)
- Perte de poids (3 sujets)
- Agitation (3 sujets)
- Vertiges (3 sujets) [33]

Semblables aux études menées chez les populations cocaïnomanes, les résultats ont montré que la NAC était fiable et bien tolérée. [13], [33]

De plus, une réduction du craving au cannabis ainsi qu'une diminution de la consommation de marijuana ont été déclarées au cours de l'étude (une diminution progressive au cours des semaines). [33]

Ces études ont permis de fournir des données de sécurité et de tolérance de la NAC sur les populations dépendants aux SPA mais ont aussi fourni des données d'efficacité préliminaire de NAC. [13]

9.2 Efficacité chez les populations utilisant des SPA [13]

Les études évoquées précédemment ont fourni des données préliminaires suffisantes pour mener de grandes études cliniques afin de déterminer le potentiel d'efficacité de NAC sur plusieurs SPA.

9.2.1 Efficacité chez les populations cocaïnomanes [34]

Un essai clinique a recruté des adultes cocaïno-dépendants recherchant un traitement (n=111) et répondant au critère de DSM IV pour la dépendance à la cocaïne. Parmi les participants, 28 femmes ont été dénombrées. La moyenne d'âge était de 43.2 ans. Un des critères d'exclusion était une dépendance à une substance autre que l'alcool, marijuana ou nicotine. Il a été testé l'efficacité de la NAC à promouvoir l'abstinence à la cocaïne.

Les participants ont été randomisés afin de recevoir 1200 ou 2400 mg/ j (c'est à dire respectivement 600 ou 1200 mg deux fois par jour) de NAC ou de placebo. La durée de traitement était de huit semaines. A cela s'ajoutait une thérapie cognitive et comportementale d'au moins une heure par semaine.

A chaque visite, les échantillons d'urines étaient collectés ainsi qu'une auto-évaluation de la consommation en cocaïne et du craving (Questionnaire CSSA Cocaine Selective Severity Assessment), les éventuels effets indésirables et les signes vitaux. La fréquence des visites était de trois fois par semaine.

L'étude a confirmé une bonne tolérance de la NAC et aucune différence n'a été constatée entre les groupes. Les effets indésirables fréquemment observés étaient des troubles gastro-intestinaux (brûlures d'estomac, flatulences, crampes abdominales).

Les résultats ont montré que les participants qui étaient abstinents à la cocaïne au début de l'essai et randomisés à la dose de 2400 mg de NAC avaient une survenue de rechute plus longue et une réduction du craving comparée au groupe placebo.

Cette étude renforce la sécurité / tolérance de la NAC et suggère la condition (abstinence initiale) sous laquelle la NAC est efficace. Elle doit être utilisée comme agent de prévention des rechutes. [34]

9.2.2 *Efficacité chez les populations fumeurs [13], [24],*

[35]

Un essai randomisé contrôlé (RCT) a été réalisé pour évaluer la perturbation du glutamate dans la dépendance à la nicotine et pour déterminer si le contrôle pouvait être rétabli par les échanges cystine-glutamate. [24]

Les fumeurs nicotino-dépendants (n=29) ont été recrutés et randomisés pour recevoir 2400 mg/j (1200 mg deux fois par jour) de NAC par voie orale (n=14) ou placebo (n=15) pendant 4 semaines. [24]

A chaque visite pendant les quatre semaines, les participants ont fourni les évaluations concernant le craving (Questionnaire for Smoking Urges-Brief QSU-B), le sevrage (Minnesota Nicotine Withdrawal Scale (M-NWS)), les mesures de Monoxyde de Carbone (CO) et les éventuels effets indésirables. [24]

Il a été constaté qu'il y a une réduction du nombre de cigarettes consommées par jour dans le groupe recevant la NAC. Cependant, il n'y avait pas d'effet de la NAC sur les concentrations mesurées en CO. Le questionnaire du craving et celui du taux de sevrage n'indiquaient pas de diminution significative. Cependant les résultats suggèrent que la NAC aide à résister au craving à la nicotine. [24]

De plus, plusieurs études sur la réduction du nombre de cigarettes fumées sans diminution du taux de CO ont montré que ceci est dû à une inhalation plus profonde et plus longue de la cigarette. [13], [35]

9.2.3 Efficacité chez les populations consommant du cannabis [36]

Un RCT de 8 semaines a été mené par Gray et ses collègues, avec des adolescents dépendants au cannabis (n=116, âgés de 15 à 21 ans) sur une période de 8 semaines. Ces adolescents répondaient aux critères de dépendance au cannabis et cherchaient un traitement d'arrêt au cannabis.

Les sujets ont reçu de la NAC 1200 mg par jour deux fois par jour (2400 mg par jour) ou du placebo. Ajouté à cela une gestion d'urgence et des conseils brefs hebdomadaires de l'arrêt du cannabis.

La gestion d'urgence avait lieu deux fois par semaine et visait à maintenir l'abstinence des participants. Un système de récompense a été mis en place pour les participants quand il y avait maintien de l'abstinence au cannabis et adhérence à l'étude. La récompense initiale pour l'adhérence et le maintien de l'abstinence était de 5\$. Pour chaque visite à laquelle les participants étaient adhérents et abstinentes, la récompense augmentait de 2\$ (7\$ puis 9\$ etc...). Si un participant n'a pas maintenu par la suite l'abstinence et l'adhérence, il (elle) ne recevait pas la récompense pour la visite et les récompenses suivantes sont remises à l'état initial (à savoir 5\$). Si, à une visite, un participant est adhérent à l'étude mais n'est pas abstinent au cannabis, il recevait alors la récompense pour l'adhérence à l'étude seulement.

Les conseils hebdomadaires pour l'arrêt du cannabis consistaient en de brèves séances (inférieures à 10 minutes) où les thèmes abordés par le médecin étaient l'éducation, la motivation et les éléments cognitifs et comportementaux.

Durant les visites cliniques hebdomadaires, des tests urinaires aux cannabinoïdes étaient pratiqués.

Durant cet essai, le médicament a également été bien toléré. Il n'y a pas eu de différence significative dans la survenue d'effets indésirables entre le groupe de la NAC et celui du placebo. Les effets indésirables rapportés (groupe de la NAC vs placebo) étaient :

- Infection des voies respiratoires supérieures (11 vs 8)
- Rêves étranges, agités (3 dans le groupe de la NAC)
- Insomnie (3 dans le groupe placebo)
- Irritabilité (2 dans le groupe placebo)
- Brûlures d'estomac (1 dans le groupe NAC)

Les résultats de cet essai ont montré que la NAC a multiplié par 2 le taux de négativité des tests urinaires aux cannabinoïdes pendant le traitement. Le traitement avec la NAC couplé aux différentes thérapies améliorerait l'abstinence au cannabis comparé au placebo.

9.3 Amélioration de l'efficacité de la NAC [13], [32], [34], [36]-[39]

Plusieurs alternatives sont proposées pour améliorer l'efficacité de la NAC dans le traitement des troubles liés aux SPA. [13]

La majorité des travaux précliniques menés sur la NAC ont utilisé un modèle de rétablissement de la recherche de drogue, qui consiste à imiter la vulnérabilité à la rechute. Les résultats très probants avec la NAC ont été dans un cadre de modèle de rétablissement pour estimer les risques de rechutes. [13]

La NAC peut être plus efficace dans des conditions d'abstinence, plutôt que de promouvoir l'arrêt initial. Cette possibilité a été envisagée par LaRowe. Les participants qui étaient abstinents à la cocaïne au début de l'étude avaient de meilleurs résultats avec la NAC que ceux placés sous placebo. [34]

C'est une considération importante pour les essais sur l'efficacité. La NAC peut être une prévention idéale contre la rechute quand elle est administrée après une période d'abstinence ou alors combinée à d'autres formes de traitement pharmacologique et/ou comportemental afin de promouvoir l'abstinence. [13]

Il se peut que les trouvailles positives dans les essais de sevrage au cannabis par Gray fussent une synergie de la NAC avec le plan de gestion d'urgence, un programme ciblé sur l'abstinence par des traitements comportementaux. [36]

Dans les cas d'abstinence forcée d'abus de substance tel que le traitement de la toxicomanie en milieu hospitalier, hospitalisation, incarcération, etc., la NAC peut être utilisée durant les périodes d'abstinence pour sa poursuite. [13]

Cela va être complexe à intégrer dans les essais cliniques, étant donné que les méthodes typiques administrent généralement les médicaments expérimentaux pendant les périodes de consommation active de drogue. [13]

Comme vu précédemment, un traitement concomitant de NAC avec les pharmacothérapies ciblant l'abstinence peut être un moyen d'explorer que la NAC est un complément aux interventions de sevrage. [13]

Une grande limite dans l'utilisation de NAC sur les SPA est sa faible biodisponibilité par voie orale, qui est comprise entre 4 et 10 %. Il est possible que les participants ne reçoivent pas de doses suffisantes pour démontrer l'efficacité de la NAC dans tous les cas. Les doses recommandées de 1200 ou 2400 mg sont souvent données sous 2 à 4 comprimés pris deux à trois fois par jour, et certaines études suggèrent que de plus grandes doses peuvent être préférables afin de remarquer les résultats du traitement. [13], [32]

Le dosage du médicament plusieurs fois par jour est contraignant pour les patients, surtout pour ceux souffrant d'addiction aux drogues et traités pour des comorbidités psychiatriques. Des facteurs comme un logement instable, des problèmes personnels, professionnels, économiques peuvent s'ajouter. [13]

L'amélioration du médicament et des formes de NAC permettrait de faire un progrès important dans son utilisation pour le traitement des substances psycho-actives, et pourrait servir à améliorer l'observance. [13]

Une récente étude de Sunitha *et al* (2013) a examiné la synthèse d'un amide dérivé de la NAC (NACA). Les résultats préliminaires suggèrent que cet élément a une plus grande perméabilité membranaire ainsi qu'une plus grande biodisponibilité, ce qui peut aboutir à des résultats cliniques améliorés. De plus, les alternatives à la formulation de la NAC devront nécessiter l'administration seulement une fois par jour de la NAC, ce qui serait un progrès important pour la viabilité clinique du médicament. [37]

Il est possible que la NAC à elle seule ne soit pas suffisante pour promouvoir l'abstinence et doit faire partie d'un plan de traitement combinant une autre thérapie. [13]

Le traitement pour la dépendance à la nicotine est un exemple qui montre comment la NAC peut être utilisée en combinaison à un traitement de sevrage de tabac déjà approuvé. Les améliorations dans le sevrage tabagique sont nécessaires alors que le traitement le plus efficace permet une abstinence d'environ 40%. [38], [39]

La combinaison de pharmacothérapies est adéquate à l'initiation du sevrage initial de par une diminution de la récompense ressentie par le tabac, une réduction du craving et du sevrage. Cela peut aussi assurer plus d'endurance contre la rechute en normalisant et en restaurant l'homéostasie du glutamate. [13]

Il est également possible que l'efficacité de la NAC sur les drogues puisse être démontrée seulement quand elle est associée à un soutien psychologique, éducatif et/ou un plan de gestion d'urgence. [13]

Les futures recherches seront grandement nécessaires avec la NAC en combinaison à d'autres pharmaco-thérapeutiques, surtout dans des cas où les mécanismes neurobiologiques sont distincts et complémentaires. [13]

Contrairement aux autres substances, les études chez les adolescents dépendants au cannabis ont démontré l'efficacité de la NAC pendant les périodes de consommations actives. Cette distinction pourrait être basée sur les différentes cibles des drogues, le soutien comportemental utilisé dans ces essais et le taux d'adhérence aux médicaments utilisés. [13], [36]

Conclusion

Le craving, ce besoin irrésistible de consommer une SPA, s'installe au fur et à mesure de l'usage. Une fois la dépendance installée, il apparaît après chaque consommation et favorise le maintien d'un usage chronique.

Lorsqu'une personne entre en période d'abstinence, elle ressent un fort craving les premières semaines. Deux évolutions sont possibles, soit le sujet consomme et la tension diminue immédiatement, soit il ne consomme pas et la tension ne diminue que très lentement en plusieurs heures.

Le craving est surtout observé chez les patients dépendants dans les premières semaines d'abstinence ou après stimulation par des éléments rappelant le produit. Il peut entraîner les patients dans des périodes de consommations compulsives pendant plusieurs jours.

De plus, malgré une période d'abstinence très longue (jusqu'à plusieurs années), le craving peut réapparaître brutalement du fait de stimuli environnementaux. Il favorise ainsi les rechutes.

Si le sujet reste abstinent, cette envie va décroître et finir par disparaître au fil du temps.

Lors d'un craving à la cocaïne, le glutamate extrasynaptique est réduit dans le noyau accumbens. La NAC, de par ses propriétés antioxydantes, restaure les échanges cystine-glutamate et donc l'homéostasie glutamatergique.

Pour diminuer les syndromes de sevrage et le craving, les doses de la NAC utilisées sont comprises entre 1200 à 3600 mg par jour. Ces doses sont bien tolérées et les principaux effets secondaires sont de nature digestive.

L'utilisation de la NAC doit être encadrée dans le craving à la cocaïne. Elle est surtout efficace quand les patients sont déjà abstinents. Elle permet de diminuer le craving et d'éviter sa réapparition et les rechutes.

La NAC doit être utilisée en prévention contre la rechute pour faire poursuivre l'abstinence. Elle peut aussi être combinée à d'autres formes de traitements pharmacologiques et comportementales. La NAC doit être un agent de prévention des rechutes

De par ses nombreuses autres propriétés, notamment sur la neurotransmission et l'homéostasie oxydative, la NAC peut être utilisée dans divers troubles psychiatriques parmi lesquels le jeu pathologique, la schizophrénie etc.

La NAC peut aussi être utilisée dans la dépendance d'autres SPA où les études ont été prometteuses. Parmi ces substances, on retrouve le cannabis, la nicotine, la méthamphétamine etc.

La NAC représente un traitement d'avenir pour la prise en charge des dépendances aux SPA et possède un bon rapport bénéfice risque. Les futures recherches permettront sans doute de mettre en évidence les conditions dans lesquelles la NAC pourra être efficace dans chacune des SPA.

Annexes

Annexe 1 : Version française du CCQ Brief

Tableau 2 : Version française du CCQ Brief (14)

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

1. J'ai tellement envie de cocaïne que je peux presque en sentir le goût
Pas du tout d'accord _____ : _____ : _____ : _____ : _____ : _____ : Entièrement d'accord

2. J'ai une forte envie de cocaïne
Pas du tout d'accord _____ : _____ : _____ : _____ : _____ : _____ : Entièrement d'accord

3. Je vais prendre de la cocaïne dès que je peux
Pas du tout d'accord _____ : _____ : _____ : _____ : _____ : _____ : Entièrement d'accord

4. Je pense que, maintenant, je pourrais résister à prendre de la « coke »
Pas du tout d'accord _____ : _____ : _____ : _____ : _____ : _____ : Entièrement d'accord

5. J'ai une envie irrésistible de « coke » tout de suite
Pas du tout d'accord _____ : _____ : _____ : _____ : _____ : _____ : Entièrement d'accord

6. La seule chose que je veux prendre maintenant, c'est de la cocaïne
Pas du tout d'accord _____ : _____ : _____ : _____ : _____ : _____ : Entièrement d'accord

7. Je n'ai aucun désir de consommer de la cocaïne tout de suite
Pas du tout d'accord _____ : _____ : _____ : _____ : _____ : _____ : Entièrement d'accord

8. Tout serait parfait si je consommais de la cocaïne maintenant
Pas du tout d'accord _____ : _____ : _____ : _____ : _____ : _____ : Entièrement d'accord

9. Je consommerai de la cocaïne dès que j'en aurai l'occasion
Pas du tout d'accord _____ : _____ : _____ : _____ : _____ : _____ : Entièrement d'accord

10. Rien ne serait mieux que de prendre de la « coke » tout de suite
Pas du tout d'accord _____ : _____ : _____ : _____ : _____ : _____ : Entièrement d'accord

Cotation de l'échelle Cocaine Craving Questionnaire

8 items positifs : (1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10)
Pas du tout d'accord 1 : 2 : 3 : 4 : 5 : 6 : 7 : entièrement d'accord

2 items négatifs : (4, 7)
Pas du tout d'accord 7 : 6 : 5 : 4 : 3 : 2 : 1 : entièrement d'accord

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

Annexe 2 : Echelle OCCS (Obsessive Compulsive Cocaine Scale)

OBSESSIVE COMPULSIVE COCAINE CRAVING SCALE (OCCS)

Adapté de Anton 1995, Vorspan et Lépine 2007.

INSTRUCTIONS POUR LE PATIENT: Ces questions concernent la façon que vous avez de consommer du crack ainsi que vos tentatives pour essayer de maîtriser votre consommation. Pour répondre, basez vous sur votre consommation des **DEUX DERNIERES SEMAINES**.

INSTRUCTIONS POUR LE COTATEUR : Lisez chaque énoncé et cochez la réponse du patient. Vérifiez que vous n'oubliez aucune question.

A. MESURE DES OBSESSIONS

1. **DUREE DES OBSESSIONS :** combien de temps par jour (au total) êtes-vous préoccupé par des pensées, des idées, des envies ou des impulsions relatives au crack ou à ses effets quand vous n'en consommez pas ?

- 0 Jamais
- 1 Moins d'une heure par jour
- 2 Entre une et trois heures par jour
- 3 Entre quatre et huit heures par jour
- 4 Plus de huit heures par jour (ou toute la journée)

2. **FREQUENCE DES OBSESSIONS :** combien de fois par jour apparaissent ces pensées, ces idées, ces envies ou ces impulsions relatives au crack ou à ses effets ?

- 0 Cela ne me vient jamais à l'esprit
- 1 Pas plus de huit fois par jour
- 2 Plus de huit fois par jour mais elles me laissent tranquille la plupart du temps
- 3 Plus de huit fois par jour et finalement elles ne me laissent guère en paix
- 4 Elles se répètent si souvent que je ne peux pas les compter (en tout cas, il ne se passe pas une heure sans qu'elles n'apparaissent)

Notez ici le score le plus élevé aux questions 1 et 2

3. **INTERFERENCE DES OBSESSIONS AVEC LES AUTRES ACTIVITES:** comment ces pensées, envies ou impulsions relatives au crack ou à ses effets interfèrent-elles avec votre vie de tout les jours (vie sociale ou professionnelle) ? Vous empêchent-elles de faire certaines choses, que ce soit dans le travail ou dans d'autres activités ?

- 0 Jamais, elles n'ont aucune interférence
- 1 Elles sont quelque fois gênantes pour certaines activités mais elles ne m'empêchent pas de travailler ou de faire ce que je suis en train de faire
- 2 Elles sont envahissantes mais j'arrive tout de même à continuer mes activités
- 3 Elles me gênent vraiment dans mes occupations
- 4 Elles sont tellement importantes que je ne peux rien faire sans y penser

4. **GENE LIEE AUX OBSESSIONS EN ELLES-MEMES :** quelle est l'importance

de la gêne ou de la souffrance occasionnée par ces pensées, idées, envies ou impulsions quand vous ne consommez pas de crack ?

- 0 Aucune importance
- 1 Légère importance (je ne suis pas trop gêné)
- 2 Importance modérée (cela me gêne un peu)
- 3 Je suis très gêné
- 4 Je suis extrêmement gêné

5. INTENSITE DE LA LUTTE CONTRE LES OBSESSIONS : quelle est l'intensité de l'effort que vous devez fournir pour résister à ces pensées, idées, envies ou impulsions ? ou quelle énergie devez-vous déployer pour penser à autre chose ? (tenez compte de l'intensité de l'effort effectué et non pas de son succès)

- 0 Leur intensité est tellement faible, qu'aucun effort n'est nécessaire pour lutter
- 1 J'essaie de résister la plupart du temps
- 2 Je dois faire beaucoup d'effort pour lutter
- 3 Il si difficile de résister qu'au bout d'un moment je m'abandonne à ces pensées
- 4 Je ne peux absolument pas résister et je n'essaye même pas de lutter pour chasser ces pensées

6. SUCCES DE LA LUTTE CONTRE LES OBSESSIONS : vous arrivez à détourner ces pensées, idées, envies ou impulsions avec quel succès ?

- 0 J'arrive toujours à les stopper ou à les détourner
- 1 Je suis habituellement capable de les stopper ou de les détourner mais je dois fournir un effort à chaque fois
- 2 Je suis quelque fois capable de les stopper ou de les détourner
- 3 Le plus souvent, je n'arrive pas à stopper ces pensées et je ne peux que rarement les détourner au prix d'un gros effort
- 4 Je n'arrive jamais à les stopper ou à les détourner

7. NIVEAU DE CONSOMMATION : par jour :

- 0 Je ne consomme jamais de crack
- 1 Je consomme moins d'un caillou de crack par jour
- 2 Je consomme un ou deux cailloux de crack par jour
- 3 Je consomme entre trois et sept cailloux de crack par jour
- 4 Je consomme plus de huit cailloux de crack par jour

8. par semaine :

- 0 Je ne consomme jamais de crack
- 1 Je consomme du crack pas plus d'une fois par semaine
- 2 Je consomme du crack deux à trois fois par semaine
- 3 Je consomme du crack quatre à cinq fois par semaine
- 4 Je consomme du crack six à sept fois par semaine

Notez ici le score le plus élevé aux questions 7 et 8:

9. INTERFERENCE DE LA CONSOMMATION : comment votre consommation de crack interfère-t-elle avec votre vie professionnelle ? (si vous n'avez pas d'activité professionnelle, comment interfère-t-elle avec vos autres activités ?)

- 0 Je n'éprouve aucune gêne à cause de ma consommation de crack
- 1 Elle interfère légèrement, mais globalement ça ne me gêne pas
- 2 Elle interfère de manière indéniable, mais je peux travailler (ou faire mes activités)
- 3 Elle me gêne vraiment dans toutes mes activités
- 4 Elle me gêne de façon très importante (je ne peux quasiment rien faire à cause de mes consommations)

10. comment votre consommation de crack interfère-t-elle avec votre vie sociale (votre vie de tous les jours) ? Y a-t-il quelque chose que vous ne pouvez pas faire à cause du crack ?

- 0 Je n'éprouve aucune gêne à cause de ma consommation de crack
- 1 Cela me gêne un peu mais mes activités sont globalement conservées
- 2 Cela me gêne vraiment mais je peux continuer à mener une vie normale
- 3 Cela m'empêche de faire certaines activités importantes
- 4 Je suis très gêné et mon fonctionnement social est extrêmement réduit à cause de ça

Notez ici le score le plus élevé aux questions 9 et 10 :

11. SENSATION DE MANQUE : si vous ne pouvez pas consommer du crack quand vous en avez envie, vous sentez-vous angoissé ou agacé ?

- 0 Non, je ne suis ni angoissé ni agacé
- 1 Je suis légèrement angoissé ou agacé
- 2 Je ressens une angoisse ou un agacement certain, mais je peux me contrôler
- 3 Je suis très angoissé ou agacé
- 4 Je ne peux absolument pas maîtriser mon angoisse ou mon agacement

12. INTENSITE DE LA LUTTE CONTRE LES CONSOMMATIONS : quelle est l'intensité de l'effort que vous devez fournir pour résister à la prise de crack ? (prenez compte de l'effort que vous faites et non pas de son succès)

- 0 Je consomme si peu de crack qu'aucun effort n'est nécessaire
- 1 J'essaie de résister la plupart du temps
- 2 Je dois faire beaucoup d'effort pour résister
- 3 Il m'est difficile de résister mais j'y arrive
- 4 Je ne peux absolument pas résister

13. quelle est l'intensité de la force intérieure qui vous pousse à consommer du crack ?

Références bibliographiques

- [1] Ragoucy-Sengler C. La cocaïne. *Revue Française des Laboratoires* 2000; 322:35-40.
- [2] Ricordel I, Ragoucy-Sengler C. Cocaïne. Dans : Kintz P. *Traité De Toxicologie Médico-judiciaire* 2^e édition. Paris : Elsevier Masson, 2012:321-84.
- [3] Laborde-Rouzaud C, Rouch L, Chautant F, Calvet P, Sallerin B, Tiravy JJ, Cestac P. Les nouveaux cocaïnomanes: substances coupantes, prise en charge médicamenteuse et aide aux réflexes médicaux pour la prise en charge. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien* 2014;49:300-06.
- [4] Howell LL, Kimmel HL. Monoamine transporters and psychostimulant addiction. *Biochemical Pharmacology* 2008;75:196-217.
- [5] Lacoste J, Cocaïne et alcool: des liaisons dangereuses. *Press Med* 2010;39:291-302.
- [6] Lacoste J, Addiction à la cocaïne et aux psychostimulants. *Press Med* 2012;41:1209-20.
- [7] Karila L, Addiction à la cocaïne: données actuelles pour le clinicien. *Press Med* 2014;43:9-17.
- [8] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/consommation_de_cocaine_-_argumentaire.pdf
- [9] Vorspan F. Mise au point de mesures de variables intermédiaires pour les essais cliniques dans la dépendance à la cocaïne: craving et symptômes psychotiques. Université René Descartes-Paris V. 2012:16-26.
- [10] Lambert G, Neuro-imagerie et cocaïne: une cartographie de la dépendance? *Press Med* 2008;37:679-88.
- [11] Badin de Montjoye B, Podevin P, Pharo P. Abstinence à la cocaïne après un parcours de dépendance. *L'Encéphale* 2011;37:404-09.
- [12] Lequien V. Une protéine bouclier contre la grippe. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières* 2009;5:6.
- [13] McClure EA, Gipson CD, Malcolm RJ, Kalivas PW, Gray KM. Potential Role of N-Acetylcysteine in the Management of Substance Use Disorders. *CNS Drugs* 2014;28:95-106.
- [14] Acétylcystéine - Vidal en ligne. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/148/acetylcysteine/>. [Consulté le: 17/01/2016].
- [15] Berk M, Malhi GS, Gray LJ et Dean OM. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends in Pharmacological Sciences* 2013;34:167-77.
- [16] Deepmala, Slattery J, Kumar N, Delhey L, Berk M, Dean O, Spielholz C, Frye R. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2015;55:294-321.

- [17] Lewerenz J, Hewett SJ, Huang Y, Lambros M, Gout PW, Kalivas PW, Massie A, Smolders I, Methner A, Pergande M, Smith SB, Ganapathy V, Maher P. The Cystine/Glutamate Antiporter System x_c^- in Health and Disease: From Molecular Mechanisms to Novel Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling* 2013;18:522-55.
- [18] Baker DA, Xi ZX, Shen H, Swanson CJ, Kalivas PW. The origin and neuronal function of in vivo nonsynaptic glutamate. *The Journal of neuroscience* 2002;22:9134-141.
- [19] Kalivas PW. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction, *Nat Rev Neurosci* 2009;10:561-72.
- [20] Baker DA, Madayag A, Kristiansen LV, Meador-Woodruff JH, Haroutunian V, Raju I. Contribution of Cystine-Glutamate Antiporters to the Psychotomimetic Effects of Phencyclidine. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1760-72.
- [21] Bonnet-Brilhault F, Thibaut F, Petit M. Données biologiques de la schizophrénie. *Encycl Méd Chir* 2001:285.
- [22] Baker DA, Neuroadaptations in cystine-glutamate exchange underlie cocaine relapse. *Nature Neurosci* 2003;6:743-49.
- [23] Hashimoto K, Tsukada H, Nishiyama S, Fukumoto D, Kakiuchi T, Shimizu E, Iyo M, Protective Effects of N-acetyl-L-cysteine on the Reduction of Dopamine Transporters in the Striatum of Monkeys Treated with Methamphetamine. *Neuropsychopharmacology*, 2004;29:2018-23.
- [24] Knackstedt LA, LaRowe S, Mardikian P, Malcolm R, Upadhyaya H, Hedden S, Markou A, Kalivas PW. The Role of Cystine-Glutamate Exchange in Nicotine Dependence in Rats and Humans. *Biological Psychiatry* 2009;65:841-45.
- [25] Knackstedt L, Melendez R, Kalivas PW, Ceftriaxone restores glutamate homeostasis and prevents relapse to cocaine seeking. *Biol. Psychiatry*.
- [26] Kupchik YM, Moussawi K, Tang XC, Wang X, Kalivas BC, Kolokithas R, Ogburn KB, Kalivas PW. The Effect of N-Acetylcysteine in the Nucleus Accumbens on Neurotransmission and Relapse to Cocaine. *Biological Psychiatry* 2012;71:978-86.
- [27] Trantham-Davidson H, LaLumiere RT, Reissner KJ, Kalivas PW, Knackstedt LA. Ceftriaxone Normalizes Nucleus Accumbens Synaptic Transmission, Glutamate Transport, and Export following Cocaine Self-Administration and Extinction Training. *Journal of Neuroscience* 2012;32:12406-10.
- [28] Papouin T, Ladépêche L, Ruel J, Sacchi S, Labasque M, Hanini M, Groc L, Pollegioni L, Mothet JP, Oliet SHR. Synaptic and Extrasynaptic NMDA Receptors Are Gated by Different Endogenous Coagonists. *Cell*, 2012;150:633-46.

- [29] Conrad KL. Formation of accumbens GluR2-lacking AMPA receptors mediates incubation of cocaine craving. *Nature*, 2008;454:118-21.
- [30] Gipson CD, Kupchik YM, Shen H, Reissner KJ, Thomas CA, Kalivas PW. Relapse Induced by Cues Predicting Cocaine Depends on Rapid, Transient Synaptic Potentiation. *Neuron*, 2013;77:867-72.
- [31] LaRowe SD, Mardikian P, Malcolm R, Myrick H, Kalivas P, McFarland K, Saladin M, McRae A, Brady K. Safety and tolerability of N-acetylcysteine in cocaine-dependent individuals. *American Journal on Addictions*, 2006;15:105-10.
- [32] Mardikian PN, LaRowe SD, Hedden S, Kalivas PW, Malcolm RJ, An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: A pilot study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2007;31:389-94.
- [33] Gray KM, Watson NL, Carpenter MJ, LaRowe SD. N-Acetylcysteine (NAC) in Young Marijuana Users: An Open-Label Pilot Study. *The American Journal on Addictions*, 2010;19:187-9.
- [34] LaRowe SD, Kalivas PW, Nicholas JS, Randall PK, Mardikian PN, Malcolm RJ. A double-blind placebo-controlled trial of N-acetylcysteine in the treatment of cocaine dependence: N-Acetylcysteine for Cocaine Dependence. *The American Journal on Addictions* 2013;22:443-52.
- [35] Scherer G. Smoking behaviour and compensation: a review of the literature. *Psychopharmacology (Berl.)*, 1999;145:1-20.
- [36] Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, DeSantis SM, Kryway E, Hartwell KJ, McRae-Clark AL, Brady KT. A Double-Blind Randomized Controlled Trial of N-Acetylcysteine in Cannabis-Dependent Adolescents. *American Journal of Psychiatry* 2012;169:805-12.
- [37] Sunitha K, Hemshekhar M, Thushara RM, Santhosh MS, Yariswamy M, Kemparaju K, Girish KS. N-Acetylcysteine amide: a derivative to fulfill the promises of N-Acetylcysteine. *Free Radic. Res* 2013;47:357-67.
- [38] Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, Watsky EJ, Gong J, Williams KE, Reeves KR, et al. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Jama* 2006;296:47-55.
- [39] Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, Anziano R, Reeves K. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Archives of internal medicine* 2006;166:1571-77.

Résumé

La cocaïne est un alcaloïde extrait à partir des feuilles d'arbre de quatre variétés d'Erythroxylum. Plusieurs formes de consommation existent. On retrouve principalement la voie nasale (sniffée), intraveineuse et inhalée. Elle agit en stimulant le circuit de récompense. Cette stimulation se traduit par la libération de dopamine et sérotonine dans la fente synaptique. Il y a aussi des interactions glutamatergiques complexes qui sont essentielles. L'usager de cocaïne s'expose à de nombreuses complications plus ou moins graves.

Le craving est ce besoin irrésistible de consommer une substance psycho-active. Il traduit le désir de consommer. C'est un concept multidimensionnel. Pour la cocaïne, il implique différentes composantes dans divers domaines : cognitif, émotionnel et comportemental. C'est un élément clinique important dans les addictions. Il peut être mesuré par divers questionnaires dont Obsessive Compulsive Cocaine Scale.

La consommation en cocaïne est rarement à l'origine d'une demande de prise en charge. Aucun médicament n'a une autorisation de mise sur le marché dans le traitement du sevrage à la cocaïne. Pour la prévention de la rechute et l'aide au maintien de l'abstinence, la N-Acétylcysteine, généralement utilisée dans le traitement de la toux grasse, peut à forte dose traiter le craving et les syndromes de sevrage à la cocaïne. Les doses varient entre 1200 mg à 3600 mg par jour. Elle est bien tolérée et les effets indésirables sont principalement digestifs.

La N-Acétylcysteine agit en régulant l'homéostasie glutamatergique. Elle restaure la concentration en glutamate extra-synaptique au niveau du noyau accumbens qui est réduit lors d'un craving. Elle est efficace quand les patients sont déjà abstinents.

MOTS CLÉS

Addiction / Cocaïne / Craving / N-Acétylcysteine / Sevrage / Glutamate / Substance Psychoactive

SERMENT DE GALIEN

~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

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

**D'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.

**De ne jamais oublier** ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

**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.