

Cocaïne : Des traitements possibles

Dr Pierre-Matthieu DANG-VU, Besançon (25)

Introduction

L'essor de l'usage de la cocaïne, son coût pour l'usager et la société, ont conduit progressivement à considérer celui-ci comme de plus en plus problématique. Au stade de la dépendance, on évoque parfois une maladie chronique, terme plutôt réservé jusqu'alors à la dépendance à l'alcool ou à l'héroïne, avec ses périodes de rechute et de rémission. Parallèlement, se sont développées de multiples stratégies pour aider le patient aux différentes phases cruciales, émaillant sa prise en charge. Après quelques rappels concernant l'épidémiologie, les effets recherchés, les complications psychiatriques et somatiques, nous aborderons les dernières tendances en terme de prise en charge psychologique et de traitement médicamenteux. Concernant ce dernier, on peut s'attendre à une mobilisation de l'industrie pharmaceutique, compte-tenu du potentiel de ce marché en devenir.

Quelques rappels historiques

L'usage de la cocaïne sous sa forme actuelle est une évolution de la pratique ancestrale du « coqueo » ou mastication traditionnelle des feuilles de coca par les peuples andins. Toute la société précolombienne pouvait être amenée à chiquer les célèbres feuilles, en toutes circonstances : fêtes de famille, culture de la terre, voyage ou encore acte politique, les meilleures feuilles étant réservées aux hautes castes de la société [31, 33,12].

C'est Niemann en 1862 qui livra la formule de l'alcaloïde de coca : $C_{17}H_{21}NO_4$. En 1885, Erlenmeyer, déjà visionnaire, accusa Freud [17] d'être à l'origine du troisième fléau de l'humanité après l'alcool et les opiacés : en effet, le neurologue qui allait devenir le père de la psychanalyse procédait à l'apologie de la cocaïne après s'en être servi comme anesthésique local pour faire opérer avec succès son père du glaucome.

La diffusion massive avec la description de phénomènes de 'toxicomanie' ne débutera qu'à partir du début du 20^{ème} siècle, mais l'essor actuel trouve son origine dans les années 70 et 80.

Epidémiologie

Aujourd'hui, les statistiques sont inquiétantes comme peuvent le montrer les tableaux suivants (figures 1 et 2). L'expérimentation au cours de la vie aussi bien que l'usage récent ou actuel varient en fonction du pays, l'âge ou le sexe des individus concernés. La consommation est plus élevée chez les jeunes adultes entre 15 et 34 ans, en particulier chez les jeunes hommes vivant en zone urbaine, surtout au Danemark, en Irlande, en Italie, aux Pays-Bas, en Espagne et au Royaume-Uni [29,30].

Fig. 1 (population européenne de 15 à 64 ans en 2006)

	<i>Usage au cours de la vie</i>	<i>Usage récent (12 derniers mois)</i>	<i>Usage actuel (30 derniers jours)</i>
<i>Millions d'habitants</i>	10	3,5	1,5
<i>Pourcentage</i>	3%	1%	0,5%

Ce n'est pas le niveau d'expérimentation (usage au moins une fois dans la vie) qui est le plus inquiétant, mais bien la progression de ce dernier au cours des deux dernières décennies.

Fig. 2

	<i>Parmi les usagers de drogues en France</i>	
	<i>% de demandes de traitement en relation avec la cocaïne</i>	<i>Nb de demandes de traitement en relation avec la cocaïne</i>
<i>1999</i>	<i>11%</i>	<i>13 000</i>
<i>2005</i>	<i>24%</i>	<i>33 000</i>

Clinique et action pharmacologique

La cocaïne fait partie des stimulants. Quand elle est consommée sous forme de poudre (chlorhydrate de cocaïne dans 85% des cas), l'usager procède au « sniff », plus rarement à l'injection (appelée « speedball » en cas d'association avec de l'héroïne). Afin d'obtenir des effets plus rapides et plus intenses, les cocaïnomanes peuvent fumer la base à l'état libre, avec l'aide de pipes à eau : c'est la pratique du free basing [4,15]. Plus rarement, ils se l'injectent.

Les consommateurs recherchent ce qu'ils appellent le « flash » ou « le rush », qui est une réaction violente et quasi immédiate de type orgasmique. Il s'en suit alors une forte excitation tant sur le plan physique que psychique. Les effets psychiques recherchés et souvent ressentis sont un accroissement de l'activité mentale, une amélioration de l'humeur, une augmentation de la force musculaire et un sentiment de disparition de fatigue, un état du « tout possible ». Les effets physiques peuvent être la suppression de l'appétit et de sommeil. Le sujet, consommera alors tout son stock, par prises successives, appelées « binges », afin de retarder au maximum le « crash », cet état quasi dépressif marqué par la tristesse, l'anxiété, l'irritabilité, l'hyperphagie, l'asthénie, l'hypersomnie. Suit alors le craving : l'envie irrépressible de re-consommer, induisant des comportements de recherche avec toutes les conséquences médicales et sociales que l'on peut imaginer.

Cette symptomatologie clinique s'explique par l'augmentation artificielle dans les synapses du système de récompense (constitué de l'aire tegmentale ventrale, du noyau accumbens, de l'amygdale, du cortex préfrontal et du septum) de la concentration en dopamine, neuromédiateur clé du système de récompense [18,38]. La théorie classique du blocage de la recapture de la dopamine par le neurone présynaptique est, aujourd'hui, complétée par des travaux récents [22, 24,41].

Les neurones gabaergiques sont apparus comme modulateurs du système méso-corticolimbique. Le GABA est un neuromédiateur inhibiteur ubiquitaire capable de moduler l'activité dopaminergique et donc les effets de la cocaïne [9,19,20,35,43].

Les inhibiteurs glutamatergiques sont apparus comme une piste prometteuse. Certaines études ont en effet montré que l'inhibition des neurones glutamatergiques faisait disparaître chez le rat les comportements de recherche [2,6,27].

Les interactions avec le système opioïde endogène (endorphines, enképhalines) ont été mises en évidence chez les patients héroïnomanes ayant une co-dépendance à la cocaïne. Pour ceux-ci, l'augmentation des posologies de méthadone pour réduire la consommation de cocaïne pendant le sevrage aux opiacés a été couronnée d'un certain succès.

D'autres hypothèses, comme le découplage des systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques, à l'origine de dysrégulations émotionnelles et donc des rechutes, paraissent intéressantes mais ne font pas l'objet, actuellement, de concrétisations médicamenteuses (pas de médicament « recoupleur » [39,40]).

Complications psychiques

On compte, parmi elles, les détériorations cognitives essentiellement dans le domaine attentionnel et exécutif [23]. Les troubles de l'humeur sont également nombreux et variés : états d'agitation et d'excitation psychomotrice ou dépression profonde, avec un fort ralentissement psychomoteur et des idées suicidaires. Des troubles bipolaires de type III, avec des épisodes dépressifs majeurs et phases maniaques ou hypomaniques induites par la consommation de cocaïne, peuvent se déclarer dans le cadre de son usage.

Enfin, et ce sont sûrement les plus célèbres, les complications psychotiques peuvent être très impressionnantes. Il semblerait qu'il existe un phénomène de sensibilisation, leur fréquence s'accroissant avec le temps (début après trois ans d'usage) et leur déclenchement survenant de plus en plus rapidement. C'est là toute la problématique de cette substance, au départ récréative, qui peut conduire à un état permanent de peur, d'angoisse, de panique et d'interprétation paranoïaque. Peuvent faire partie du tableau : hallucinations cénesthésiques, acoustico-verbales, visuelles, toujours dans le registre persécutif avec la perception d'ombres les épiaint [4,15], etc.

Complications physiques

Un principe et un axiome de base doivent éclairer notre conduite diagnostique : toute manifestation cardio-pulmonaire, neurologique ou psychiatrique inexplicée chez un sujet jeune doit faire suspecter et confirmer la prise de cocaïne ou de crack [5]. Les propriétés vasoconstrictrices de la cocaïne sont à l'origine de nombreuses d'entre elles. A noter, parmi les plus graves, de véritables infarctus du myocarde dus à la vasoconstriction coronaire, des hypertensions artérielles, des troubles du rythme, des OAP cardiogéniques ou lésionnels, des pneumopathies d'inhalation (syndrome de Mendelson), des AVC, des rhabdomyolyses, des ischémies d'organes viscéraux, mais aussi des perforations de la cloison nasale [4,15].

Peuvent également se rencontrer l'asthme dû à la présence d'allergènes dans la poudre, le tableau clinique du « poumon du crack » (associant fièvre, hémoptysie, toux, bronchiolite oblitérante, œdème pulmonaire non cardiogénique, exacerbation d'asthme, bronchospasme, altération des échanges gazeux, altération de la fonction macrophagique, activation des neutrophiles et infiltrat radiologique), des hyperthermies malignes. Par ailleurs, le débat scientifique actuel est en train de pencher pour des complications obstétricales avec un risque tératogène ainsi que pour un risque néonatal avec des signes d'imprégnation [14].

En cas d'injection, la transmission des maladies virales, VIH, VHB ou VHC, et les autres complications (phlegmon, endocardites, etc.), est une préoccupation majeure. En cas de partage de paille à sniffer ou de pipe à crack, les risques sont moins importants mais semblent exister néanmoins.

Le caractère aphrodisiaque de la cocaïne peut induire et entretenir une consommation mais malheureusement lors de l'usage chronique, ce sont surtout des troubles sexuels qui sont au premier plan (anorgasmie, frigidité, etc.).

Potentiel addictif

Il est communément admis que la cocaïne n'entraîne pas de dépendance physique à l'inverse de l'alcool ou des morphiniques. Certains auteurs actuellement essaient néanmoins d'individualiser un syndrome en cas de sevrage, qui reste un débat actuel.

La dépendance psychique est intense et trouve son origine dans la pharmacocinétique de la cocaïne (figure 3). Ce sont les effets, aussi intenses que brefs, qui sont à l'origine de cette

addiction. En effet, le « high » survient très rapidement après la prise, au bout de trois minutes en cas de prise intranasale (poudre), en six à huit secondes en cas d'inhalation (crack) et à peine plus lentement en cas d'injection intraveineuse (quinzaine de secondes). On en déduit que le crack est associé à un potentiel addictif encore plus élevé que la poudre [12].

Fig. 3

	<i>Prise intranasale (poudre)</i>	<i>Inhalation de crack</i>	<i>Prise intraveineuse</i>
<i>Temps écoulé avant le 'high'</i>	<i>3 minutes</i>	<i>6-8 secondes</i>	<i>15 secondes</i>

Traitement en cas de surdosage

Les décès par surdose (« overdose ») sont plutôt liés à l'utilisation de mélanges (poly-consommation) qui incluent essentiellement, en plus de la cocaïne, les opiacés, les benzodiazépines et l'alcool. Les décès sont aussi liés à la consommation d'un produit inhabituel dont la pureté peut varier. C'est ainsi que la surdose mortelle varie beaucoup. Elle se manifeste en deux étapes :

- la stimulation suivie de céphalées, nausées et convulsions,
- la dépression physiologique avec perte de conscience, dépression respiratoire et défaillance cardiaque.

Aucun antidote n'étant actuellement connu, les protocoles varient certes, mais visent habituellement à maintenir les signes vitaux, la ventilation et l'équilibre circulatoire. Peuvent alors s'imposer : un lavage gastrique, des dérivés nitrés en cas de syndrome coronarien aigu, des anticonvulsivants benzodiazépiniques, une initialisation d'antipsychotiques, une lutte contre l'HTA par bêta-bloquants et contre l'hyperthermie par des couvertures refroidissantes. La surveillance du ionogramme, de la troponine, du bilan hépatique, des CPK et de l'ECG est de rigueur. Le transfert en réanimation peut s'avérer nécessaire.

Traitement médicamenteux de la dépendance

Une attention particulière doit être portée à la différence entre le sevrage et le traitement d'entretien et de maintien de l'abstinence. Aucun des deux n'est à ce jour codifié ni fait l'objet d'un consensus. Le traitement du sevrage est purement symptomatique. En premier lieu, il s'agit de prescrire une anxiolyse adéquate. Cette dernière passe généralement par les neuroleptiques sédatifs type cyamémazine (Tercian®) ou par les benzodiazépines (Valium®, Lysanxia®, etc.). Ces dernières ont l'avantage supplémentaire, en cas de co-dépendance à l'alcool, de prévenir un risque de delirium tremens et, en cas de co-dépendance aux benzodiazépines, d'éviter leur syndrome de sevrage après un regrettable arrêt brutal.

Une revue de la bibliographie [13,36,42], permet de retenir, pour leur caractère prometteur, certains médicaments prévenant la rechute. Dans le cadre d'une approche substitutive ou anti-craving, le modafinil (MODIODAL®) à une dose de 400 mg/j s'est révélé intéressant [3,10,11] ainsi que le méthylphénidate (RITALINE®) à une dose de 60 mg/j [26,34,37]. Les agents gabaergiques [9,19,20,35,43] comme le baclofène (LIORESAL®) dosé entre 20 et 40 mg/j, le topiramate (EPITOMAX®) dosé à 200 mg/j, la vigabatrine (SABRIL®) dosée entre 2 et 3 g/j, la tiagabine (GABITRIL®) dosée à 24 mg/j, ou la gabapentine (GABAPENTIN®) dosée à 1600 mg/j ont également montré leurs potentialités. Les agents dopaminergiques intéressants sont le disulfirame (ESPERAL®) dosé à 250 mg/j, surtout en cas de co-intoxication alcoolique et les agonistes partiels dopaminergiques D2 [16] comme l'aripiprazole (ABILIFY®) dosé à 10 mg/j. Les agents glutamatergiques [2,27] concernent essentiellement la N-acétylcystéine (MUCOMYST®) dosée à 2,4 g/j, soit douze

sachets. Enfin, la piste de l'immunothérapie passive (anticorps monoclonaux) [7] ou active (vaccin) si elle reste à confirmer, demeure séduisante [7,21,25,28].

Traitement psychothérapeutique

Il n'est en aucun cas à négliger. S'il passe par des entretiens réguliers tenant lieu de *soutien*, un traitement plus structuré est possible par le biais des thérapies cognitivo-comportementales (TCC). Les *entretiens motivationnels* [32] consistent en une « méthode directive centrée sur le patient dans le but d'augmenter sa motivation intrinsèque vers le changement en l'aidant à explorer et à résoudre son ambivalence (Miller et Rollnick). Le *management des contingences* vise à renforcer systématiquement les comportements désirés comme l'observance, l'abstinence, etc. ..., par l'octroi de sommes d'argent ou de vouchers. L'*entraînement aux compétences de coping* comprend l'entraînement à la prévention de la rechute, l'entraînement aux compétences sociales et la gestion des émotions négatives. La technique des *interventions brèves* est utilisée si la persuasion directe et l'appel à l'autorité professionnelle sont donnés de façon directive [1]. D'autres thérapies sont envisageables, notamment celles issues du *courant psychanalytique*, et qui bénéficient d'une littérature abondante. Ces dernières ne faisant pas l'objet d'évaluation, ne seront pas plus abordées ici.

Conclusion

C'est malheureusement l'explosion de la consommation et la diversification du public consommateur qui ont sous tendu les dernières avancées en termes de traitement médicamenteux de la dépendance à la cocaïne. Si ces efforts doivent se poursuivre tout en essayant de mieux comprendre la pharmacologie de la drogue, le clinicien, dans sa pratique, devra toujours garder à l'esprit la multidisciplinarité des intervenants nécessaire à la prise en charge des patients cocaïnomanes. Médecins prescripteurs, psychologues, infirmiers de centres spécialisés, idéalement tous formés en addictologie, tenteront de mener à bien avec l'entourage informé, la prise en charge conjointe de ces patients difficiles, souvent poly-toxicomanes aux lourds antécédents.

Bibliographie :

1. AUBIN HJ. Modèles cognitivo-comportementaux des addictions In : REYNAUD M. *Traité d'Addictologie*, Paris : Médecine-Sciences Flammarion 2006 ; 74-80.
2. BAKER DA, MCFARLAND K, LAKE RW, SHEN H, TODA S, KALIVAS PW. N-acetyl cysteine induced blockade of cocaine-induced reinstatement. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1003: 349-351.
3. BALLON JS, FEIFEL MD. A systematic review of modafinil: potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 554-556
4. BALLON N, LACOSTE J, CHARLES-NICOLAS A. Cocaïne et crack. In : REYNAUD M. *Traité d'Addictologie*, Paris : Médecine-Sciences Flammarion 2006. p.598-607
5. BOISSONNAS A, VIDAL-HOLLAENDER B, TEICHER E ET SALLIOT C. Pathologies somatiques non infectieuses des opiacés, de la cocaïne et des autres drogues illicites. In : REYNAUD M. *Traité d'Addictologie*, Paris : Médecine-Sciences Flammarion 2006. p. 568-578
6. BROWN ES, PERANTIE DC, DHANANI N, BEARD L, ORSULAK P, RUSH AJ. Lamotrigine for bipolar disorder and comorbid cocaine dependence: a replication and extension study. *Journal of affective disorders* 93 (2006), 219-222.
7. CARRERA MRA, ASHLEY J, WIRSCHING P, KOOB G, JANDA K. A second-generation vaccine protects against the psychoactive effects of cocaine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98, (4), 1988-1992.
8. CARRERA MRA, TRIGO JM, WIRSCHING P, ROBERTS AJ, JANDA KD. Evaluation of the anticocaine monoclonal antibody GNC92H2 as an immunotherapy for cocaine overdose. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 81: 709-14.
9. COUSINS MS, ROBERTS DCS, DE WIT H. GABA_B receptor agonists for the treatment of drug addiction : a review of recent findings. *Drug and Alcohol Depend*, 2002, 65, (3), 209-220.
10. DACKIS CA, KAMPMAN KM, LYNCH KG, PETTINATI HM, O'BRIEN CP. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology* (2005), 30, 205-211.

11. DACKIS CA, LYNCH KG, YU E, SAMAHA FF, KAMPMAN KM, CORNISH JW ET AL. Modafinil and cocaine: a double-blind, placebo-controlled drug interaction study. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70(1):29-37
12. DOMIC Z, RICHARD D, SENON JL, INGOLD R, TOUSSIRT M. La cocaïne www.toxibase.org/Pdf/Revue/dossier_coke.pdf
13. ELKASHEF A, BISWAS J, ACRI JB, VOCCI F. Biotechnology and the treatment of addictive disorders: new opportunities. *Bio Drugs*. 2007; 21(4):259-67.
14. FARES I, MC CULLOCH KM, RAJUN TN. Intrauterine cocaine exposure and the risk for sudden infant death syndrome: a meta analyse. *J Perinatol*, 1997, (17):179-182.
15. FAVRAT B, CHEVALLEY A.-F, MUSSET T. Cocaïnomanie. *Flash Addiction*, 2002, (4), 1-14.
16. FELTENSTEIN MW, ALTAR CA, SEE RE. Aripiprazole blocks reinstatement of cocaine seeking in an animal model of relapse. *Biol Psychiatry* 2006.
17. FREUD S. *De la cocaïne* (écrits réunis par Robert Byck), Bruxelles, Editions Complexe, 1976, 350 p.
18. GAILLOT-GUILLEY. Pharmacologie des opiacés et autres drogues illicites. In : REYNAUD M. *Traité d'Addictologie*, Paris : Médecine-Sciences Flammarion 2006 ; 539-546.
19. GONZALES G, SEVARINO K, SOFUOGLU M, POLING J, OLIVETO A, GONSAI K et AL. Tiagabine increases cocaine-free urines in cocaine-dependent methadone-treated patients: results of a randomized pilot study. *Addiction*, 2003, 98, (11), 1625-1632.
20. KAMPMAN KM, PETTINATI H, LYNCH KG, DACKIS C, SPARKMAN T, WEIGLEY C. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 2004, 75, (3), 233-240.
21. KANTAK KM. Anti-cocaine vaccines: antibody protection against relapse. *Expert Opin Pharmacotherapy* 2003; 4(2):213-8.
22. KARILA L, COSCAS S, BENYAMINA A, EDEL Y, LÉPINE J, LOWENSTEIN W ET AL. L'addiction à la cocaïne : données actuelles. *Rev Prat Med Gen* 2007 ; 21 :790-3.
23. KARILA L, MAHAUT C, COSCAS S, BENYAMINA A, LOWENSTEIN W, LEPINE JP ET AL. Altérations cognitives liées à l'usage de cocaïne : une revue de la littérature. *Alcoolologie Addictologie* 2007 ; 29 :33-43
24. KARILA L, WEINSTEIN A, BENYAMINA A, COSCAS S, LEROY C, NOBLE F ET AL. Pharmacothérapies actuelles et immunothérapies dans l'addiction à la cocaïne. *Presse Med*. 2008 ; 37 : 689-698.
25. KOSTEN TR, ROSEN M, BOND J, SETTLES M, ROBERTS JS, SHIELDS J ET AL. Human therapeutic cocaine vaccine: safety and immunogenicity. *Vaccine* 2002; 20(7-8):1196-204.
26. LEVIN FR, EVANS SM, BROOKS DJ, GARAWI F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: Double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug and Alcohol Depend* 2007; (87):20-29.
27. MARDIKIAN PN, LA ROWE SD, HEDDEN S, KALIVAS PW, MALCOLM RJ. An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 389-94.
28. MARTELL BA, MITCHELL E, POLING J, GONSAI K, KOSTEN TR. Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence. *Biol Psychiatry* 2005; 58(2):158-64.
29. OEDT. Observatoire européen des drogues et toxicomanies. Etat du phénomène de la drogue en Europe. *Rapport annuel* ; 2006.
30. OFDT. Observatoire français des drogues et toxicomanies. *Tendances* n°49, septembre 2006.
31. ORIZET C. Toxicomanie à la cocaïne: réflexions à propos d'une expérience clinique de 16 mois dans un hôpital américain. *Thèse Méd., Univ. Strasbourg I*, 1989, 112 p.
32. RAHIOUI H. Entretien motivationnel. In : REYNAUD M. *Traité d'Addictologie*, Paris : Médecine-Sciences Flammarion 2006 ; 242-248.
33. RICHARD D. *La coca et la cocaïne*. Paris, PUF, 1994, 128 p., (coll. Que sais-je?).
34. SCHUBINER H, SAULES KK, ARFKEN CL, JOHANSON CE, SCHUSTER CR, LOCKHART N ET AL. Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Methylphenidate in the treatment of Adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2002, 10 (3): 286-294.
35. SHOPTAW S, YANG X, ROTHERHAM-FULLER EJ, HSIEH YC, KINTAUDI PC, CHARUVA STRA VC ET AL. Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(12):1440-8.
36. SOFUOGLU M, KOSTEN TR. Emerging pharmacological strategies in the fight against cocaine addiction. *Expert Opin Emerg Drugs* 2006; 11(1):91-8.
37. SOMOZA EC, WINHUSEN TM, BRIDGE TP, ROTROSEN JP, VANDERBURG DG, HARRER JM ET AL. An open-label pilot study of methylphenidate in the treatment of cocaine dependent patients with adult attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Addictive Diseases*, 2004, 23, (1), 77-92.
38. TASSIN JP. La place de la dopamine dans les processus de dépendance aux drogues. *Bull Acad Natle Méd* 2002 ; 186 : 295-305.
39. TASSIN JP. Neurobiologie de l'addiction : proposition d'un nouveau concept. *L'information psychiatrique* 2007; 83: 91-97.
40. TASSIN JP, LANTERI C, SALOMON L Un nouveau concept explicatif de la pharmaco-dépendance : le découplage des neurones sérotoninergiques et dopaminergiques. *Médecine sciences* 2006 ; 22 : 798-800.
41. VELEA D, CARO F. Actualités cliniques : nouvelles pistes pour la prise en charge de la cocaïne. *Revue toxibase*, 2006 ; 21 :9-13.
42. VOCCI FJ, ELKASHEF A. Pharmacotherapy and other treatments for cocaine abuse and dependence. *Curr opin psychiatry* 2005, 18:265-270.
43. WINHUSEN T, SOMOZA EC, CIRAULO DA, HARRER JM, GOLDSMITH RJ, GRABOWSKI J.. A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2007 Dec 1; 91(2-3):141-8.