

Addiction à la cocaïne et au tabac : un nouveau problème de santé publique

William LOWENSTEIN*

RESUME

L'addiction à la cocaïne est un problème mondial de santé publique. Cette drogue est de plus en plus consommée en France depuis le début des années 90. Elle concernerait aujourd'hui plusieurs centaines de milliers de citoyens, de tous les milieux et de tous les âges. Les premiers usages de cocaïne seraient de plus en plus précoces chez les lycéens des villes.

La cocaïne a des effets psychoactifs et addictifs en agissant essentiellement sur le système mésocorticolimbique cérébral, un ensemble de régions interconnectées qui a une action régulatrice sur le plaisir et sur la motivation. L'effet initial à court terme, principalement médié par l'augmentation de la dopamine, entraîne une certaine euphorie et le désir de reprendre de la drogue. A plus long terme, la cocaïne provoque l'addiction et le risque de rechute. Une escalade dramatique dans la recherche et dans la consommation de drogue (craving des anglosaxons) est caractéristique de la dysrégulation des circuits cérébraux de la récompense.

L'addiction à la cocaïne est rapidement progressive (en quelques mois à deux ans) et comporte de graves conséquences médicales, psychiatriques et psychosociales. L'abus de cocaïne est la première cause (par drogue illicite) de mortalité par drogue illicite aux USA, loin devant l'héroïne. Les conséquences médicales sont aggravées par l'augmentation de l'appétence au tabac induite par la cocaïne. Les causes de cette augmentation sont mal connues bien que communes à de nombreuses addictions (héroïne et opiacés ; alcool ; jeu excessif). Le violent déséquilibre entraîné par la cocaïne dans le circuit de récompense affecte non seulement la dopamine mais aussi les réseaux sérotoninergique, gaba-ergique et glutamatergique. Il reste également à préciser que les actions sur la nicotémie et les récepteurs à la nicotine.

A ce jour, aucun médicament n'a été officiellement approuvé dans le traitement de cette dépendance. Toutefois, l'addiction à la cocaïne étant une maladie pharmacologiquement induite des circuits cérébraux de l'apprentissage de la récompense, on peut espérer la découverte de nouveaux médicaments prenant directement pour cible la pathologie biologique de cette addiction. Des stratégies de réduction des risques demeurent à définir pour que l'abus de cocaïne ne s'accompagne plus de fortes consommations de tabac.

MOTS-CLES : COCAÏNE. CRACK. FREEBASE. TABAC. DOPAMINE. ADDICTION.

*Clinique Montevideo. Institut Maurice de Rothschild pour la Recherche et le Traitement des Addictions.
F- 92100, Boulogne-Billancourt, France

Introduction :

De nombreuses dépendances, de nombreux abus de substances psychoactives s'accompagnent de consommations tabagiques intenses. Si cette association morbide est bien connue pour l'alcool ou le jeu excessif, souvent citée et parfois prise en compte et étudiée, il n'en est pas de même pour la consommation de cocaïne. Les abus de ce stimulant et la dépendance à celle-ci sont souvent associés à des abus d'alcool mais aussi, presque toujours, à une consommation excessive de cigarettes. Il n'est pas rare qu'en une nuit de consommation, un usager de cocaïne « grille » deux à trois paquets de cigarettes avant le petit matin... Il nous a donc semblé intéressant dans le cadre de ce diplôme, d'évoquer cette problématique. D'une part parce que tout tabacologue peut aujourd'hui se nommer addictologue (et connaître le *b.a.ba* des autres addictions) et d'autre part susciter quelques vocations tant les études précises font défaut sur cette association morbide à forts risques cardiovasculaires.

Rappel sur la cocaïne :

La cocaïne est un alcaloïde extrait des feuilles de coca, fournies par l'*Erythroxylon coca* [1], arbrisseau originaire de la Bolivie et de différents pays de l'Amérique du Sud. « Plante divine » des peuples Quechua et Aymara, « l'arbre par excellence » (« *Khoca* » en langue aymara) était cultivé bien avant l'Empire Inca et les feuilles de coca étaient chiquées pour leurs propriétés stimulantes. Elles sont toujours employées dans ce but par les populations andines et, lors de l'Exposition universelle de Séville, en 1992, les boliviens présentèrent les feuilles de coca parmi les richesses généreusement offertes par la terre des Andes. Ce geste, naturel pour eux, faillit créer un incident diplomatique.

Le chlorhydrate de cocaïne utilisé par les cocaïnomanes se présente sous la forme d'une poudre blanche, généralement « sniffée » (prisée) et parfois injectée par voie intraveineuse, ou plus rarement fumée. Fortement stimulante, elle entraîne un sentiment d'euphorie, de puissance intellectuelle et physique, et une indifférence à la fatigue. Le crack correspond à la cocaïne base, obtenue après adjonction de bicarbonate de soude. Le freebase provient de l'adjonction d'ammoniaque au chlorhydrate de cocaïne [2, 3]. Fabriquées par l'utilisateur lui-même, ces deux formes sont presque toujours fumées, rarement injectées. Leur action, très intense, est plus rapide que celle du chlorhydrate de cocaïne (une ou deux minutes contre quinze à trente minutes), mais disparaît plus vite (en dix à quinze minutes contre environ une heure).

La saturation du marché américain et l'orientation d'une partie de la production en direction de l'Europe entraîne, depuis quelques années, une offre de plus en plus abondante. Il en résulte une diminution des prix, favorisant l'accès de ce stupéfiant à des milieux socioculturels très variés [2]. Le nombre des consommateurs réguliers a beaucoup augmenté ces dernières années, créant des manifestations pathologiques graves et des difficultés professionnelles majeures [4] et, par conséquent, un nouveau souci de santé publique.

Epidémiologie

Epidémiologie dans le monde

La coca est cultivée principalement en Colombie (61%), au Pérou (29%) et en Bolivie (10%).

La production mondiale de cocaïne (994 tonnes en 2007) a augmenté par rapport à 2005 (910 tonnes), car les rendements ont augmenté et les techniques de transformation se sont améliorées.

Il y a deux grands itinéraires pour la cocaïne : de la région andine, notamment la Colombie, vers les Etats-Unis (souvent via le Mexique), et de la région andine vers l'Europe (via les Caraïbes et, de plus en plus, l'Afrique de l'Ouest).

Les saisies de cocaïne, déclarées par 119 pays du monde, ont été de 706 tonnes en 2006. L'Amérique du Sud vient en tête des saisies de cocaïne dans le monde (45%), devant l'Amérique du Nord (24%) et l'Europe (17%).

L'Espagne et le Portugal restent les principales portes d'entrée de cocaïne en Europe. Les Pays-Bas et la France sont maintenant identifiés comme d'importantes plaques tournantes pour la distribution de la cocaïne en Europe. Les pays de l'Est sont récemment devenus d'importants intermédiaires dans ce trafic [5].

Selon les estimations des Nations Unies, **l'usage de la cocaïne affecte 13,4 millions de personnes dans le monde, soit 0,3% de la population âgée de 15 à 64 ans.** Il y a 6,5 millions de consommateurs en Amérique du Nord et 3,3 millions de cocaïnomanes en Europe, où l'usage de cette drogue continue à augmenter. **L'Europe est, par ordre d'importance, la deuxième destination de la cocaïne.** Lors des vingt dernières années, les saisies de cocaïne en Europe n'ont pas cessé d'augmenter. Pourtant, les prix ne se sont pas élevés et on n'a pas signalé de dégradation sensible du degré de pureté de la drogue. Par conséquent, la progression des saisies ne correspond pas seulement à l'intensification des efforts de répression, mais malheureusement aussi à l'augmentation de l'offre de cocaïne sur le marché Européen.

Epidémiologie en France

Le niveau d'expérimentation (usage au moins une fois au cours de la vie) de la cocaïne dans la population générale est le plus élevé parmi les produits illicites stimulants [2]. Après avoir plus que doublé en 10 ans, il atteint 2,6% chez les personnes de 15 à 64 ans. La fréquence d'expérimentation est maximale chez les 25-34 ans où elle atteint 4,1%.

L'usage au cours de l'année chez le 15-64 ans a triplé entre 2000 et 2005, année où il concerne 0,6% d'entre eux. Le niveau d'usage atteint 1,6% chez les 25-34 ans et concerne trois fois plus d'hommes que de femmes. Le nombre des personnes âgées de 12 à 75 ans ayant expérimenté la cocaïne est estimé à plus d'un million et celui des usagers occasionnels (au moins un usage au cours de l'année) à 250000 [2, 4], contre 150000, deux ans plus tôt, en 2003 [6].

En 2005, parmi les jeunes âgés de 17 ans, l'expérimentation de cocaïne (chlorhydrate) concerne 3% des garçons et 2% des filles et celle du crack 0,8% des garçons et 0,6% des

filles [6]. Au cours d'un mois donné, 0,9% des jeunes de 17 ans consomment du chlorhydrate de cocaïne et 0,2% prennent du crack.

En 2006, il y a eu 3400 **interpellations pour usage de cocaïne ou de crack** (nombre multiplié par trois depuis 1995) et les services répressifs ont interpellé 2800 usagers-revendeurs et trafiquants [4].

Depuis l'année 2000, les **saisies de cocaïne** en France ne cessent d'augmenter. En 2006 (10166 kg), elles avaient doublé par rapport à 2005 (5186 kg).

Le prix médian du gramme de cocaïne, de 60 Euros en 2006, avait été divisé par deux par rapport au début des années 90 [4] et les produits issus des saisies de rue présentaient des **taux de pureté** se situant entre 20 et 30% [2, 4].

On estime qu'entre 2000 et 2005 le nombre d'usagers pris en charge principalement pour un usage de cocaïne et de crack, dans les CSST (centres de soins spécialisés pour toxicomanes), a progressé de 78% [7].

Les données du dispositif DRAMES (décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances) recensaient en 2006, 168 décès directement liés aux drogues illicites, parmi lesquels 26% étaient liés à l'usage de la cocaïne, utilisée seule dans un tiers des cas associée à d'autres substances, notamment des opiacés, dans les deux autres tiers [2].

Neurobiologie de la cocaïne

L'addiction à la cocaïne commence généralement par un simple usage récréatif, mais tend à dégénérer avec le temps vers un désordre invétéré de consommations à rechutes, d'une désespérante chronicité. On peut donc considérer cette addiction comme une véritable maladie du cerveau et il faut, pour la comprendre, tenter de faire une analyse coordonnée de la fonction cérébrale et du comportement.

Les progrès récents de la biologie moléculaire et de l'imagerie cérébrale ont fourni l'opportunité d'étudier la neurobiologie de l'addiction à la cocaïne chez les êtres humains. L'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique nucléaire et la tomographie par émission de positons ont apporté des moyens d'identifier les structures cérébrales associées au besoin impérieux et au désir irrésistible (« *craving* ») de drogue [8, 9, 10]. De plus, les progrès de ces techniques ont mis en évidence les modifications de la structure et de la fonction du cerveau, consécutives à l'exposition chronique à la cocaïne [11, 12, 13]. En outre, de nouvelles techniques de biologie moléculaire ont conduit à des analyses post-mortem significatives du tissu cérébral des sujets dépendants à la cocaïne [14, 15].

Toutefois, la recherche sur les addictions comporte de nombreuses difficultés chez l'homme. Il est souvent délicat de préciser la responsabilité des facteurs génétiques, celle des conditions socioéconomiques et celle des combinaisons de drogues. Il est aussi d'impérieuses considérations éthiques qui empêchent d'administrer de la drogue à des patients dépendants convalescents ou guéris, ou à des volontaires sains.

C'est pourquoi l'expérimentation animale demeure irremplaçable. Un nombre croissant de laboratoires étudient actuellement les récepteurs, les enzymes, l'expression génique et les marqueurs métaboliques chez les animaux exposés à la cocaïne, et ceci plus particulièrement chez les rats que l'on peut rendre facilement dépendants [16].

L'autoadministration systémique de cocaïne chez le rat est ainsi devenue un précieux outil d'étude de la neurobiologie de cette addiction.

Structures neuroanatomiques impliquées dans l'addiction à la cocaïne

La cocaïne agit sur les « circuits neuronaux du plaisir », identifiés dans les années 1950 par Olds et Milner [17]. Elle active le système de récompense du cerveau, dont les structures clés sont impliquées dans la dépendance. Elles comprennent l'aire tegmentaire ventrale (ATV), le faisceau télencéphalique médian, le noyau accumbens, le cortex frontal médian, l'amygdale et l'hypothalamus latéral. Beaucoup de ces formations font partie du système

dopaminergique mésocorticolimbique, qui est actuellement l'un des principaux sujets de la recherche sur les addictions. Les neurones dopaminergiques de l'ATV projettent les axones via le faisceau télencéphalique médian sur le noyau accumbens, l'amygdale et le cortex frontal. Des projections réciproques de neurones renfermant de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) à partir du noyau accumbens se font en retour, via le faisceau télencéphalique médian, sur les neurones de l'ATV. D'autres régions cérébrales modulent ce système par l'intermédiaire de peptides opioïdes, de GABA, de sérotonine et de glutamate, qui interagissent avec l'ATV, le noyau accumbens et diverses structures au sein de ce système.

Certains neurones du système dopaminergique mésocorticolimbique comportent des similitudes d'architecture, d'expression de récepteurs et de connexion avec les autres régions du cerveau. Ils sont situés dans la région cérébrale antérieure et comprennent la portion centromédiane de l'amygdale, le noyau inférieur de la strie terminale et l'enveloppe du noyau accumbens. Ces éléments constituent une entité fonctionnelle que l'on appelle le « complexe amygdalien ». Celui-ci reçoit des afférences de l'hippocampe, de l'amygdale latérobasale, du mésencéphale et de l'hypothalamus latéral et envoie des efférences au pallidum ventral, à l'ATV et à l'hypothalamus latéral [18].

Cibles moléculaires de la cocaïne

La dopamine, libérée à partir des terminaisons présynaptiques des neurones de l'ATV dans le noyau accumbens, est un médiateur essentiel du système de récompense mis en jeu par les drogues en général et la cocaïne en particulier. La cocaïne se fixe sur le transporteur de la dopamine (DAT) et en inhibe la recapture. Ceci a pour conséquence d'élever la concentration extracellulaire de dopamine des synapses dopaminergiques. La dopamine, ainsi libérée en abondance, se fixe aux récepteurs de type D1 (récepteurs D1 et D5) et de type D2 (récepteurs D2, D3 et D4) qui régulent l'activité de l'adénylcyclase dans les terminaisons dendritiques des neurones GABAergiques du noyau accumbens. L'hyperactivité dopaminergique qui résulte de ce processus se traduit cliniquement par l'augmentation de l'activité psychomotrice.

Mais, des études récentes portant sur des souris dépourvues du gène du DAT, ont démontré que la dopamine, principal neuromédiateur impliqué dans l'addiction à la cocaïne, n'était pas le seul. Chez ces animaux, les psychostimulants ne modifient pas les concentrations extracellulaires de dopamine et n'induisent pas d'activité locomotrice. Et pourtant, les souris dépourvues de ce gène peuvent encore être entraînées à manier un levier pour recevoir une dose de cocaïne intraveineuse, ce qui suggère que d'autres gènes, et d'autres neuromédiateurs, interviennent pour contribuer au processus de renforcement. Outre l'inhibition du DAT, la cocaïne bloque la recapture de la sérotonine (en inhibant son transporteur SERT) et celle de la noradrénaline (en inhibant son transporteur NET). Chez les souris dépourvues du gène codant le DAT, la liaison résiduelle d'un analogue de la cocaïne peut être déplacée par les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. D'autre part, la cocaïne stimule des neurones situés dans des régions à haute densité en fibres sérotoninergiques. Ainsi, l'inhibition de la recapture de la sérotonine pourrait-elle contribuer à l'effet psychostimulant. En empêchant la recapture des neurotransmetteurs, la drogue amplifie leur action et provoque une hyperactivation qui induit euphorie (dopamine), sentiment de confiance (sérotonine), et mobilisation de son énergie (noradrénaline), effets caractéristiques de la prise aiguë de cocaïne.

A moyen terme, les effets de la cocaïne conduisent à des modifications de l'expression des gènes

Ces modifications se produisent dans le système limbique, principal site d'action de la cocaïne, et sont d'une durée suffisante pour contribuer significativement au passage de l'abus de drogue à l'addiction proprement dite. Il se produit une altération de l'expression de nombreux gènes au sein du noyau accumbens. Certains d'entre eux influent sur le métabolisme du glutamate, important neuromédiateur, et sur celui des opioïdes naturels du cerveau [19, 20].

A long terme, la cocaïne entraîne des modifications de la structure des neurones

L'exposition chronique à la cocaïne provoque sur les neurones du noyau accumbens une altération de la structure physique qui semble persister plusieurs mois après la dernière prise de la drogue. La cocaïne pousse ces cellules à s'étendre et à développer de nouvelles ramifications dendritiques [20, 21].

Risque génétique de l'addiction à la cocaïne

De vastes études épidémiologiques ont démontré que le risque de développer une addiction à la cocaïne, ou à une autre drogue, était en grande partie (environ 50%) génétique [22, 23]. Ce degré d'héritabilité dépasse largement celui de bien d'autres affections considérées comme hautement transmissibles, telles que le diabète de type 2, l'hypertension artérielle ou le cancer du sein [24]. Cependant, les gènes spécifiques qui sous-tendent le risque d'addiction à la cocaïne ne sont pas encore connus.

Bien entendu, à côté des facteurs génétiques de prédisposition, on sait depuis longtemps que **le stress** [25] est capable d'augmenter le risque individuel d'addiction ; mais comment le fait-il, et pourquoi agit-il ainsi sur certaines personnes et pas sur d'autres ? Ceci demeure mystérieux.

Effets de la cocaïne chez l'homme

En prise aiguë, les effets cliniques de la cocaïne sont sujet-dépendants et dose-dépendants.

Les symptômes évoquent un tableau clinique d'allure maniaque, avec : bien-être, euphorie, désinhibition, augmentation de l'énergie, de l'estime de soi, de l'activité motrice, de la libido, avec tachypsychie, logorrhée et idées de grandeur. Il s'y associe des troubles du sommeil, une tachycardie et de l'agressivité.

L'addiction à la cocaïne est d'installation rapidement progressive.

A l'euphorie liée à la prise du produit succède le *syndrome de sevrage* aux effets opposés [26,27]. Il associe différentes manifestations cliniques comme : l'asthénie, l'hypersomnie, l'anhédonie, le ralentissement psychomoteur, le manque d'énergie, la tristesse, l'augmentation de l'appétit, les troubles cognitifs et , surtout, l'ardente envie de retrouver l'euphorie liée à la cocaïne. De là le besoin irrésistible d'en consommer (« craving »), des altérations de la prise de décision, des comportements de recherche de la drogue et une prise de risques conduisant à une nouvelle consommation. Puis, le cycle recommence [28].

Complications somatiques de l'addiction à la cocaïne

Les complications somatiques étant multiples, seules les plus importantes seront mentionnées.

Les complications infectieuses s'expliquent par le partage des pailles, des pipes de crack et des seringues pour injections intraveineuses : infections à VIH, hépatites B ou C. Il faut mentionner aussi le risque indirect d'autres infections sexuellement transmissibles.

Les complications cardiovasculaires sont fréquentes, et **toute symptomatologie cardiaque chez un sujet jeune sans antécédent particulier doit faire évoquer la consommation de cocaïne** [29, 30]. Il peut s'agir de simples douleurs thoraciques qui nécessitent, au minimum, une brève période d'observation [31], mais aussi d'infarctus du myocarde [30], de cardiomyopathie dilatée, d'insuffisance ventriculaire gauche, d'arythmies de types variés et de mort subite [32]. En outre, l'usage de cocaïne a pu être associé à des thromboses artérielles ou veineuses [32], à la dissection aortique [33, 34, 35] et à l'hypertension maligne avec microangiopathie [36]. L'usage de la cocaïne augmente le risque de thrombose des stents coronaires [37]. La physiopathologie de ces accidents, complexe et multifactorielle, fait intervenir l'hypertension artérielle, l'athérome coronaire [38], l'activation plaquettaire [39] et l'érythrocytose transitoire qui augmente la viscosité sanguine [40]. **La consommation simultanée d'alcool et de tabac, très fréquente, exacerbe la cardiotoxicité de la cocaïne [33].**

Les complications neurologiques se manifestent par des convulsions et des accidents vasculaires cérébraux (AVC). La fréquence des crises épileptiques généralisées varie de 1 à 40% des sujets dépendants, selon les études [41]. L'inhibition, par la cocaïne, du transporteur de la noradrénaline a été incriminée dans leur physiopathologie [42]. Surtout sous forme de crack, elle augmente le risque d'AVC, ischémique ou hémorragique, chez les sujets jeunes [43]. Les accidents ischémiques intéressent préférentiellement la substance blanche, et particulièrement le territoire de l'artère cérébrale moyenne [44]. Leur mécanisme fait intervenir les effets hémodynamiques, vasoconstricteurs [45] et prothrombotiques [39, 40] de la cocaïne. Les hémorragies, favorisées par les crises hypertensives, peuvent être intracérébrales ou sous-arachnoïdiennes. Elles viennent souvent révéler une malformation artérioveineuse ou un anévrysme préexistant [46]. De plus, des encéphalopathies postérieures réversibles et des atrophies cérébrales [47] ont été décrites. La cocaïne provoque une vasoconstriction cérébrale que détecte l'angiographie par résonance magnétique nucléaire [48]. La réduction du débit sanguin cérébral se produit dans les huit minutes qui suivent son injection [49]. Elle entraîne, à la longue, des anomalies structurelles du lobe frontal, d'autant plus marquées que son usage a été plus prolongé [50]. Chez les sujets dépendants à la cocaïne, des troubles cognitifs ont été décrits. Il s'agit particulièrement de troubles de l'attention et des fonctions exécutives [51, 52], dans la genèse desquels intervient probablement un désordre de la fonction thalamo-corticale [53].

Les complications ORL sont souvent observées chez les utilisateurs de cocaïne par voie nasale. Du fait de la sensibilité de la cloison nasale à la vasoconstriction locale induite par la drogue, les perforations par nécrose ischémique sont

fréquentes. Des lésions plus agressives, simulant un granulome malin centrofacial ou une granulomatose de Wegener [54], ont pu imposer une difficile reconstruction palatine [55].

Les complications respiratoires concernent surtout les utilisateurs de crack ou de freebase. Des oedèmes pulmonaires non cardiogéniques [56], des hémorragies alvéolaires [57], des pneumothorax et des pneumomédiastins [58], des lésions thermiques des voies respiratoires, des pneumopathies interstitielles fibrosantes [59] peuvent se voir. Des bronchospasmes, des crises d'asthme, des pneumopathies hyperéosinophiliques, des insuffisances respiratoires par bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée (BOOP) surviennent parfois [59]. De rares cas d'hypertension artérielle pulmonaire ont été signalés avec la cocaïne injectée ou inhalée [59].

Les complications rénales sont communes chez les usagers de cocaïne et de crack, chez lesquels l'altération de la fonction rénale est trois fois plus fréquente que chez les non utilisateurs. On observe des néphropathies variées : syndromes néphrotiques, glomérulonéphrites aiguës, amyloïdoses rénales, néphropathies interstitielles et rhabdomyolyses. Les lésions rénales sont liées aux modifications hémodynamiques, aux troubles de la synthèse et de la dégradation de la matrice glomérulaire, au stress oxydatif et à l'induction de l'athérogénèse rénale. L'administration intrapéritonéale expérimentale de cocaïne au rat de laboratoire induit des lésions non spécifiques des cellules glomérulaires, interstitielles et tubulaires [60].

Dans le domaine de la psychiatrie, les troubles de l'humeur, les troubles anxieux, l'hyperactivité avec déficit de l'attention, les troubles de la personnalité, sont à rechercher et à traiter [27].

Le risque de mortalité est bien plus élevé chez les usagers de cocaïne et de crack (de l'ordre de 17% après 5 ans de surveillance) que dans la population générale [61]. L'homicide et le sida, causes fréquentes, s'associent aux nombreuses autres manifestations pathologiques.

Le risque, pour les *enfants exposés à la cocaïne in utero*, préoccupe les pédiatres depuis longtemps. L'exposition, pendant le premier trimestre de la gestation, a un effet durable sur le développement physique des enfants, qui grandissent plus lentement et qui sont plus petits, aux âges de 7 ans et de 10 ans que ceux qui n'y ont pas été exposés [62]. L'exposition à la cocaïne in utero réduit le débit sanguin cérébral, et cette réduction peut encore persister à l'adolescence [63]. Perturbant l'acquisition du langage chez les enfants de un à quatre ans [64], elle a un impact négatif sur leur comportement lors de la scolarisation [65]. Pourtant, le quotient intellectuel global des enfants de 4 ans qui ont été exposés à la cocaïne in utero ne diffère pas significativement de celui des témoins non exposés. En revanche, on observe des déficits significatifs des performances visuo-spatiales, des connaissances générales et des aptitudes arithmétiques [66]. Naturellement, l'amélioration de l'environnement familial peut conduire aux progrès des performances [66]. Enfin, peu d'études ont réussi à chiffrer précisément la consommation tabagique associée et à en évaluer le risque pour le fœtus.

Tabac et cocaïne :

Il n'existe pas de travaux internationaux, à ma connaissance, ayant ciblé particulièrement cette association morbide. L'étude d'Alfonso (33) mentionne chez les usagers de crack la toxicité de l'intoxication tabagique associée. D'autres études, notamment sur les méfaits cardiovasculaires, rappellent volontiers l'augmentation de l'appétence tabagique en cas d'usage de cocaïne et d'alcool mais considèrent la cocaïne comme le principal agent causal et oublient la possibilité de toxicité aiguë induite par l'inhalation en quelques heures de 40 à 60 cigarettes... Les cliniciens spécialistes des dépendances connaissent bien, cependant, ce phénomène de boulimie tabagique relatée par leurs patients. L'euphorie induite par la cocaïne, l'hyperactivité psychique et locomotrice, la tendance maniaque, la fréquente consommation associée d'alcool (à l'origine de la formation de coca-éthylène) sont des facteurs vraisemblables d'une hyperconsommation de cigarettes. L'hyperdopaminergie induite par la cocaïne est évoquée comme responsable de cette boulimie de cigarettes mais il faut rappeler que cette boulimie tabagique est rapportée également lors des traitements neuroleptiques antidopaminergiques. Certes une courbe en U de la dopamine pourrait expliquer le phénomène d'hyper-appétence mais il est vraisemblable que la responsabilité d'autres neuromédiateurs doit être étudiée : découplage noradrénaline/sérotonine, déséquilibres gaba et glutamate-ergiques notamment. L'abus de cocaïne est-il capable d'entraîner des baisses brutales de la nicotémie ou de modifier la sensibilité (ou le nombre) des récepteurs à la nicotine sont également des questions recevables.

Traitement de l'addiction à la cocaïne

Le traitement de l'addiction à la cocaïne associe des moyens pharmacologiques et psychothérapeutiques. Il faut distinguer le sevrage et la prévention des rechutes [27].

Moyens pharmacologiques

Quoique aucun médicament n'ait été officiellement approuvé à ce jour dans le traitement de cette dépendance, les progrès des connaissances de la neurobiologie de la cocaïne ont conduit à essayer des molécules qui peuvent être actives, et laissent espérer la découverte de nouveaux médicaments efficaces [67].

Traitement du sevrage

Le syndrome de sevrage de la cocaïne associe l'asthénie, le ralentissement psychomoteur ou l'agitation, l'irritabilité, l'anhédonie, la tristesse, les troubles de l'appétit, de la concentration et du sommeil [27]. Ce syndrome pénible conduit souvent à l'abandon du traitement et à la recherche de la drogue [68].

La **N-Acétylcystéine**, agent glutamatergique, a montré des résultats intéressants avec une tendance à la réduction du syndrome de sevrage dans le groupe traité à forte posologie. Une réduction du désir et de l'intérêt de consommer de la cocaïne en présence de signaux liés à cette drogue (images de crack, de poudre...) a été constatée [69, 70].

Le **modafinil**, agent glutamatergique [27, 68, 69, 70] habituellement prescrit dans le traitement de la narcolepsie, s'oppose en tous points aux symptômes du sevrage cocaïnique [68]. Il a également donné des résultats prometteurs dans la prévention des rechutes [69, 70].

Le **propranolol**, bêta-bloquant essentiellement employé pour traiter l'angor et l'hypertension artérielle, réduit l'impact de l'adrénaline et, par conséquent, l'anxiété et d'autres symptômes du sevrage. Plusieurs essais cliniques semblent montrer son efficacité dans le sevrage et l'abstinence de cocaïne [68].

Le **bupropion**, inhibiteur de la recapture de la dopamine, est un antidépresseur approuvé dans le traitement de la dépendance à la nicotine. Il a été essayé dans le traitement de l'addiction à la cocaïne, avec des résultats discutés [68, 70].

Prévention des rechutes

Lorsque les patients dépendants de la cocaïne ont réussi leur sevrage, alors commence une période thérapeutique plus difficile encore, celle de la prévention des rechutes [68]. A cette phase, les médications prometteuses sont essentiellement les agents gabaergiques, le disulfirame, le modafinil et l'aripiprazole. Le vaccin anticocaïne est en cours d'évaluation [68, 69, 70].

Parmi les **agents gabaergiques**, le **baclofène** (antispastique utilisé dans la sclérose en plaques et les atteintes médullaires), aurait une efficacité « *anticraving* » dans la dépendance à la cocaïne [69, 70]. Le **topiramate** (antiépileptique et antimigraineux), associé à des séances de thérapie comportementale, s'est montré supérieur au placebo dans le maintien de l'abstinence [69, 70]. La **vigabatrine** et la **tiagabine** (anticonvulsivants) sont à l'étude [69]. La **gabapentine** n'a pas fait la preuve de son efficacité [69].

Le **disulfirame** a pour principale propriété d'inhiber l'aldéhyde-déshydrogénase, enzyme responsable de la transformation de l'acétaldéhyde en acétate dans le métabolisme de l'alcool, ce qui a pour conséquence d'augmenter la concentration plasmatique d'acétaldéhyde. L'acétaldéhyde combiné à l'éthanol est à l'origine des réactions aversives. Il est utilisé dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance. Mais il a aussi une action dopaminergique et semble avoir une utile influence directe sur la consommation de cocaïne, en plus de la consommation d'alcool [68, 69, 70].

Le **vaccin anticocaïne** a été élaboré et testé chez l'animal dès 1996. Les anticorps anticocaïne se fixent sur la drogue en formant un complexe inactif qui ne peut théoriquement pas franchir la barrière hématoencéphalique. D'après les premiers essais cliniques, il pourrait avoir son utilité dans la prévention des rechutes [68, 69, 70].

Beaucoup d'autres médicaments ont été essayés, sans résultats probants. C'est le cas de nombreux antidépresseurs : désipramine, fluoxétine, imipramine [71] ; de nombreux antipsychotiques : halopéridol, olanzapine, rispéridone [72] ; de nombreux agonistes dopaminergiques : amantadine, bromocriptine, pergolide [73] et de bien des anticonvulsivants : carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne, valproate [74].

En revanche, la psychothérapie peut être très utilement combinée aux traitements médicamenteux chez ces patients [27].

Moyens psychothérapeutiques

Les altérations cognitives induites par l'addiction à la cocaïne sont susceptibles d'être à l'origine de difficultés, pour les malades, à suivre leurs séances de thérapie cognitive et comportementale [51]. Néanmoins, différentes formes de thérapie comportementale ont montré leur efficacité [27, 75].

L'entretien motivationnel est une approche centrée sur le patient, visant à amener un changement de comportement en aidant le malade à explorer et à résoudre son ambivalence [27].

La **prévention des rechutes**, issue des théories cognitives et comportementales, cherche à identifier des situations à haut risque chez des patients vulnérables, et à développer des stratégies comportementales afin de les aider à éviter de consommer à nouveau [27].

D'autres techniques comme le management des contingences, évaluées aux Etats-Unis [75], ne le sont pas encore en France.

Il convient en outre de favoriser la resocialisation de ces patients, par des consultations sociales et d'orientation professionnelle, toutes méthodes susceptibles d'aider les consommateurs de cocaïne à se motiver pour maintenir une abstinence durable.

Prévention de l'addiction à la cocaïne

Les données épidémiologiques démontrent malheureusement que les efforts déployés jusqu'à présent dans ce domaine l'ont été en vain.

Nous souhaitons souligner l'importance de la prévention primaire, avant même la première expérimentation, par une information scientifique de qualité, c'est-à-dire par l'éducation à la santé, dès l'école primaire et jusqu'à l'université ou la grande école.

Conclusions

L'usage de la cocaïne est un problème de santé publique de plus en plus préoccupant en France. Cet usage conduit à l'addiction, véritable maladie du cerveau provoquée par la cocaïne elle-même. L'addiction à ce stupéfiant entraîne des complications sociales, psychiatriques et somatiques graves, et parfois mortelles. L'exposition prénatale à la cocaïne peut être à l'origine d'altérations cognitives et comportementales durables chez l'enfant et l'adolescent. Les usages de cocaïne s'associent fréquemment à des abus d'alcool et presque toujours à des boulimies tabagiques. La responsabilité des hyperconsommations aiguës de tabac induites par la cocaïne est vraisemblablement mésestimée dans la genèse des complications cardiovasculaires observées.

Le traitement de l'addiction à la cocaïne associe actuellement des moyens psychothérapeutiques et pharmacologiques. En effet, quoique aucun médicament n'ait été officiellement validé à ce jour pour traiter cette dépendance, les progrès de la neurobiologie de la cocaïne laissent espérer que quelques molécules, dont certaines sont déjà disponibles, puissent être efficaces. Les travaux en cours dans ce domaine doivent être vigoureusement encouragés et soutenus. Il en est de même pour l'étude des hyperconsommations de tabac induites par la cocaïne, pour lesquelles des stratégies d'information et de réduction des risques restent à définir.

Bibliographie

- [1] HAZARD R. – *Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie*. Masson éd., Paris 1953 (p.993-1001).
- [2] CADET-TAIROU A., GANDILHON M., TOUFIK A., EVRARD I. – *Phénomènes émergents liés aux drogues en 2006 – Huitième rapport national du dispositif TREND*. OFDT éd., Saint-Denis 2008 (p.104-122).
- [3] OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies). – *Drogues et dépendances, données essentielles*. La Découverte éd., Paris 2005 (p.99-103).
- [4] OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies). – *Drogues, chiffres clés 2007*. OFDT éd., Saint-Denis 2007.
- [5] OEDT (Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies). – *Rapport annuel 2008 – Etat du phénomène de la drogue en Europe*. Disponible en ligne : <http://www.emcdda.europa.eu/publications/annual-report/2008>
- [6] APAIRE E. – Quelle est la situation des drogues et de leur mode de consommation dans notre pays ? *Bull. Acad. Natle. Med.*, 2008, 192 : 261-274.
- [7] PALLE C., PRISSE N. – *CSST en ambulatoire. Tableaux statistiques 2005*. OFDT éd., Saint-Denis 2007.
- [8] GATLEY S.J., VOLKOW N.D., WANG G.J., FOWLER J.S., LOGAN J., DING Y.S., et al. – PET imaging in clinical drug abuse research. *Curr. Pharm. Des.*, 2005; 11: 3203-3219.
- [9] MAGALHAES A.C. – Functional magnetic resonance and spectroscopy in drug and substance abuse. *Top. Magn. Reson. Imaging*. 2005; 16: 247-251.
- [10] LAMBERT G., KARILA L., LOWENSTEIN W. – Neuro-imagerie et cocaïne: une cartographie de la dépendance? *Presse Méd.* 2008; 37: 679- 688.
- [11] GOLDSTEIN R.Z., VOLKOW N.D. – Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am. J. Psychiatry*. 2002; 159: 1642-1652.
- [12] ROJAS R., RIASCOS R., VARGAS D., CUELLAR H. BORNE J. – Neuroimaging in drug and substance abuse part I. : cocaine, cannabis and ecstasy. *Top. Magn. Reson. Imaging*. 2005; 16: 231-238.
- [13] BORNE J., RIASCOS R., CUELLAR H., VARGAS D., ROJAS R. – Neuroimaging in drug and substance abuse part II. : opioids and solvents. *Top. Magn. Reson. Imaging*. 2005; 16: 239-245.
- [14] BANNON M., KAPATOS G., ALBERTSON D. – Gene expression profiling in the brains of human cocaine abusers. *Addict. Biol.* 2005; 10: 119-126.
- [15] HEMBY S.E. – Assessment of genome and proteome profiles in cocaine abuse. *Prog. Brain. Res.* 2006; 158: 173-195.
- [16] ROBERTS D.C., MORGAN D., LIU Y. – How to make a rat addicted to cocaine. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2007; 31: 1614-1624.
- [17] OLDS J., MILNER P. – Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1954; 47: 419-427.
- [18] MESSING R.O. – Biologie des addictions. In: *HARRISON – Principes de médecine interne*. 15^e édition. Flammarion Médecine-Sciences éd., Paris 2001, p. 2557-2561.
- [19] KALIVAS P.W., MCFARLAND K. – Brain circuitry and the reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Psychopharmacology* (Berlin), 2003; 168: 44-56.
- [20] NESTLER E.J. – Molecular basis of neural plasticity underlying addiction. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2001; 2: 119-128.
- [21] ROBINSON T.E., BERRIDGE K.C. – Incentive-sensitization and addiction. *Addiction*, 2001; 96: 103-114.
- [22] GOLDSTEIN A. – *Addiction: from biology to drug policy* (2e édition). Oxford University Press éd., Oxford 2001.
- [23] NESTLER E.J., MALENKA R.C. – The addicted brain. *Scientific American*, 2004; 290: 78-85.
- [24] NESTLER E.J. – The neurobiology of cocaine addiction. *Sci. Pract. Perspect.*, 2005; 3: 4-10.
- [25] KOOB G., KREEK M.J. – Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. *Am. J. Psychiatry.*, 2007; 164: 1149-1159.
- [26] SOFUOGLU M., KOSTEN T.R. – Emerging pharmacological strategies in the fight against cocaine addiction. *Expert. Opin. Emerg. Drugs.*, 2006; 11: 91-98.
- [27] KARILA L., COSCAS S., BENYAMINA A., LOWENSTEIN W et al. – L'addiction à la cocaïne : données actuelles. *Revue du Praticien Médecine Générale*, 2007 ; 21 : 790-793.
- [28] DACKIS C.A., O'BRIEN C.P. – Cocaine dependence : a disease of the brain's reward centers. *J. Subst. Abuse. Treat.*, 2001; 21: 111-117.
- [29] EGRED M., DAVIS G.K. – Cocaine and the heart. *Postgrad. Med. J.*, 2005; 81: 568-571.

- [30] VASICA G., TENNANT C.C. – Cocaine use and cardiovascular complications. *Med. J. Aust.*, 2002; 177: 260-262.
- [31] WEBER J.E., SHOFRER F.S., LARKIN G.L., KALARIA A.S., HOLLANDER J.E. – Validation of a brief observation period for patients with cocaine-associated chest pain. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 348: 510-517.
- [32] VELASQUEZ E.M., ANAND R.C., NEWMAN W.P., RICHARD S.S., GLANCY D.L. Cardiovascular complications associated with cocaine use. *J. La. State. Med. Soc.*, 2004; 156: 302-310.
- [33] AFONSO L., MOHAMMAD T., THATAI D. – Crack whips the heart: a review of the cardiovascular toxicity of cocaine. *Am. J. Cardiol.*, 2007; 100: 1040-1043.
- [34] DANIEL J.C., HUYNH T.T., ZHOU W., *et al.* – Acute aortic dissection associated with use of cocaine. *J. Vasc. Surg.*, 2007; 46: 427-433.
- [35] SING S., TRIVEDI A., ADHIKARI T., MOLNAR J., ARORA R., KHOSLA S. – Cocaine-related acute aortic dissection: patient demographics and clinical outcomes. *Can. J. Cardiol.*, 2007; 23: 1131-1134.
- [36] GU X., HERRERA G.A. – Thrombotic microangiopathy in cocaine- abuse associated malignant hypertension: report of two cases with review of the literature. *Arch Pathol. Lab. Med.*, 2007; 131: 1817-1820.
- [37] MCKEE S.A., APPLGATE R.J., HOYLE J.R., SACRINTY M.T., KUTCHER M.A., SANE D.C. – Cocaine use is associated with an increased risk of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention. *Am. Heart. J.*, 2007; 154: 159-164.
- [38] REZKALLA S.H., KLONER R.A. – Cocaine-induced acute myocardial infarction. *Clin. Med. Res.*, 2007; 5: 172-176.
- [39] HEESCH C.M., WILHELM C.R., RISTICH J., ADNANE J., BONTEMPO F.A., WAGNER W.R. – Cocaine activate platelets and increases the formation of circulating platelet containing microaggregates in humans. *Heart.*, 2000; 83: 688-695.
- [40] SIEGEL A.J., SHOLAR M.B., MENDELSON J.H., *et al.* – Cocaine-induced erythrocytosis and increase in von Willebrand factor: evidence for drug-related blood doping and prothrombotic effects. *Arch. Intern. Med.*, 1999; 159: 1925-1929.
- [41] ZAGNONI P.G., ALBANO C. – Psychostimulants and epilepsy. *Epilepsia*, 2002; 43, Suppl. 2: 28-31.
- [42] ARAI S., MORITA K., KITAYAMA S., *et al.* – Chronic inhibition of the norepinephrine transporter in the brain participates in seizure sensitization to cocaine and local anesthetics. *Brain. Res.*, 2003; 964: 83-90.
- [43] WESTOVER A.N., MCBRIDE S., HALEY R.W. – Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients. *Arch. Gen. Psychiatry.*, 2007; 64: 495-502.
- [44] LYOO I.K., STREETER C.C., AHN K.H., *et al.* – White matter hyperintensities in subjects with cocaine and opiate dependence and healthy comparison subjects. *Psychiatry Res.*, 2004; 131: 135-145.
- [45] TREADWELL S.D., ROBINSON T.G. – Cocaine use and stroke. *Postgrad. Med. J.*, 2007; 83: 389-394.
- [46] BUTTNER A., MALL G., PENNING R., SACHS H., WEIS S. – The neuropathology of cocaine abuse. *Leg. Med. (Tokyo)*, 2003; 5, Suppl. 1: S240-242.
- [47] PASCUAL-LEONE A., DHUNA A., ANDERSON D.C. – Cerebral atrophy in habitual cocaine abusers: a planimetric CT study. *Neurology*, 1991; 41: 34-38.
- [48] KAUFMAN M.J., LEVIN J.M., ROSS M.H., *et al.* – Cocaine-induced cerebral vasoconstriction detected in humans with magnetic resonance angiography. *JAMA*, 1998; 279: 376-380.
- [49] JOHNSON B.A., DAWES M.A., ROACHE J.D., *et al.* – Acute intravenous low- and high-dose cocaine reduces quantitative global and regional blood flow in recently abstinent subjects with cocaine use disorder. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.*, 2005; 25: 928-936.
- [50] LIM K.O., WOZNIAK J.R., MUELLER B.A., *et al.* – Brain macrostructural and microstructural abnormalities in cocaine dependence. *Drug. Alcohol. Depend.*, 2008; 92: 164-172.
- [51] KARILA L., MAHAUT C., COSCAS S., *et al.* – Altérations cognitives liées à l'usage de cocaïne. Une revue de la littérature. *Alcoologie et Addictologie*, 2007 ; 29 : 33-43.
- [52] PACE-SCHOTT E.F., MORGAN P.T., MALISON R.T., *et al.* – Cocaine users differ from normals on cognitive tasks which show poorer performance during drug abstinence. *Am. J. Drug. Alcohol. Abuse.*, 2008; 34: 109-121.
- [53] TOMASI D., GOLDSTEIN R.Z., TELANG F., *et al.* – Thalamo-cortical dysfunction in cocaine abusers: implications in attention and perception. *Psychiatry. Res.*, 2007; 155: 189-201.
- [54] DAGETT R.B., HAGHIGHI P., TERKELTAUB R.A. – Nasal cocaine abuse causing an aggressive midline intra-nasal and pharyngeal destructive process mimicking midline reticulosis and limited Wegener's granulomatosis. *J. Rheumatol.*, 1990; 17: 838-840.
- [55] DI COSOLA M., TURCO M., ACERO J., NAVARRO-VILA C., CORTELAZZI R. – Cocaine-related syndrome and palatal reconstruction : report of a series of cases. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 2007, 36: 721-727.
- [56] HOFFMAN C.K., GOODMAN P.C. – Pulmonary edema in cocaine smokers. *Radiology*, 1989; 172: 463-465.
- [57] GODWIN J.E., HARLEY R.A., MILLER K.S., HEFFNER J.E. – Cocaine pulmonary hemorrhage and hemoptysis. *Ann. Intern. Med.*, 1989; 110: 843.

- [58] HAGAN I.G., BURNEY K. – Radiology of recreational drug abuse. *Radiographics*, 2007; 27: 919-940.
- [59] RESTREPO C.S., CARRILLO J.A., MARTINEZ S., OJEDA P., RIVERA A.L., HATTA A. – Pulmonary complications from cocaine and cocaine-based substances : imaging manifestations. *Radiographics*, 2007; 27: 941-956.
- [60] JAFFE J.A., KIMMEL P.L. – Chronic nephropathies of cocaine and heroin abuse: a critical review. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2006; 1:655-667.
- [61] RIBEIRO M., DUNN J., SESSO R, DIAS A.C., LARANJEIRA R. – Causes of death among crack cocaine users. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 2006, 28: 196-202.
- [62] RICHARDSON D.A., GOLDSCHMIDT L., LARKBY C. – Effects of prenatal cocaine exposure on growth: a longitudinal analysis. *Pediatrics.*, 2007; 120: e1017-1027.
- [63] RAO H., WANG J., GIANNETTA J., *et al.* – Altered resting cerebral blood flow in adolescents with in utero cocaine exposure revealed by perfusion functional MRI. – *Pediatrics.*, 2007; 120: e1245-1254.
- [64] LEWIS B.A., KIRCHNER H.L., SHORT E.J., *et al.* – Prenatal cocaine and tobacco effects on children’s language trajectories. *Pediatrics.*, 2007; 120: e78-85.
- [65] BADA H.S., DAS A., BAUER C.R., *et al.* – Impact of prenatal cocaine exposure on child behavior problems through school age. *Pediatrics.*, 2007; 119: e348-359.
- [66] SINGER L.T., MINNES S., SHORT E., *et al.* – Cognitive outcomes of preschool children with prenatal cocaine exposure. *JAMA.*, 2004; 291: 2448- 2456.
- [67] KALIVAS P.W. – Neurobiology of cocaine addiction: implications for new pharmacotherapy. *Am. J.Addict.*, 2007; 16: 71-78.
- [68] KAMPMAN K.M. – The search for medications to treat stimulant dependence. *Addict. Sci. Clin. Pract.*, 2008; 4: 28-35.
- [69] KARILA L., WEINSTEIN A., BENYAMINA A., LOWENSTEIN W *et al.* – Pharmacothérapies actuelles et immunothérapie dans l’addiction à la cocaïne. *Presse Méd.*, 2008 ; 37 : 689-698.
- [70] KARILA L., GORELICK D., WEINSTEIN A., LOWENSTEIN W *et al.* – New treatments for cocaine dependence: a focused review. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2008; 11: 425-438.
- [71] LIMA M.S., REISSER A.A., SOARES B.G., FARRELL M. – Antidepressants for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003; (2): CD002950.
- [72] AMATO L., MINOZZI S., PANI P.P., DAVOLI M. – Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007; (3): CD006306.
- [73] SOARES B.G., LIMA M.S., REISSER A.A., FARRELL M. – Dopamine agonists for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2003; (2); CD003352.
- [74] MINOZZI S., AMATO L., DAVOLI M., *et al.* – Anticonvulsants for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2008; 16: (2); CD006754.
- [75] CARROLL K.M. – Recent advances in the psychotherapy of addictive disorders. *Curr. Psychiatry Rep.*, 2005; 7: 329-336.