

Cocaïne et nouveaux psychostimulants

L. KARILA, M. REYNAUD

Les points essentiels

- La Haute Autorité de Santé a publié en mai 2010 des recommandations de bonne pratique clinique sur les stratégies de prise en charge des consommateurs de cocaïne.
- Les effets psychoactifs de la cocaïne, de la méthamphétamine, de la méphédronne dépendent des individus, de la dose consommée et de la voie d'administration.
- 5 % des usagers de cocaïne entre 15 et 44 ans deviennent dépendants dans la première année d'usage et environ 20 % à long terme.
- L'addiction à la cocaïne est une pathologie multifactorielle s'inscrivant dans un cycle comprenant différentes phases.
- Les principales manifestations cliniques de la méthamphétamine ressemblent à celles de la cocaïne avec de possibles éléments psychotiques, paranoïaques, anxieux, dépressifs.
- Les effets psychotropes aigus de la méphédronne sont similaires aux effets stimulants et empathiques des amphétamines ou de la cocaïne.
- Le nombre de patients admis en traitement pour usage principal de cocaïne a augmenté en Europe depuis plusieurs années.
- La prise en charge des sujets dépendants à la cocaïne doit s'envisager en 2 temps (sevrage, prévention de rechute) lors de la mise en place d'un programme thérapeutique combiné et structuré d'une durée totale de 12 mois.

Correspondance : Centre d'Enseignement, de Recherche et de Traitement des Addictions, Hôpitaux Universitaires Paris Sud, Site Paul Brousse (AP-HP), CEA – INSERM U1000, Université Paris-Sud XI, 12, avenue Paul Vaillant Couturier, 94800 Villejuif. Tél. : 01 45 59 65 13.
E-mail : laurent.karila@pbr.aphp.fr

- Les antidépresseurs, les antipsychotiques de première et de seconde génération, les traitements de substitution aux opiacés ne doivent pas être prescrits dans l'indication « dépendance à la cocaïne ».
- Les psychothérapies forment la matrice thérapeutique essentielle et doivent être combinées aux approches pharmacologiques dans ces pathologies addictives.

1. Introduction

La cocaïne est devenue la seconde drogue illicite la plus expérimentée après le cannabis en France. 2 % de la population française en a consommé au moins une fois au cours de la vie et 250 000 personnes en ont pris au moins une fois dans l'année (1). En 2008, parmi les sujets âgés de 17 ans, l'expérimentation de la cocaïne s'élève à 2,4 % chez les filles et à 4 % chez les garçons. L'usage chez les 15-65 ans au cours d'une année a triplé entre 2000 à 2005, passant de 0,2 à 0,6 % (1). Cette augmentation globale de la consommation en France, qui suit la trajectoire de l'Europe, s'explique par une chute de son prix au gramme (entre 50 et 80 euros) (2), une forte disponibilité du produit, une demande croissante et un marché vierge. La prévalence de la dépendance à la cocaïne en France est difficilement évaluable (3). Par extrapolation des données nord-américaines, 5 % des usagers de cocaïne entre 15 et 44 ans deviennent dépendants dans la première année d'usage et environ 20 % à long terme (3). Autre point important, la consommation de cocaïne base (*crack* ou *freebase*), phénomène jusqu'alors marginal, commence à toucher toutes les classes sociales (4). Il existe des caractéristiques cliniques propres à cette drogue psychostimulante et tout un cortège de complications à la fois somatiques, psychiatriques, addictologiques et sociales. Devant l'ampleur du phénomène lié à la cocaïne, la Haute Autorité de Santé a publié en mai 2010 des recommandations de bonne pratique clinique (5).

Les drogues de synthèse, encore appelées *designer drugs*, *party drugs*, *club drugs*, *legal highs*, sont associées à la fête dans les clubs, dans les *raves* ou les *free parties*. Ces substances ont émergé au cours des années 1990 et touchent surtout une population jeune. Les *clubs drugs* sont empathogènes ou entactogènes, c'est-à-dire qu'elles favorisent la communication, l'introspection, les contacts sociaux, l'empathie, et la sensation de pouvoir s'exprimer librement (2). Ces drogues de synthèse sont le Gamma-hydroxybutyrate (GHB) et ses précurseurs chimiques (Gamma-butyrolactone (GBL) et 1,4-Butanediol (1,4-BD) (6), la méthamphétamine (7), l'ecstasy (3,4-méthylènedioxyméthamphétamine ou MDMA)), les cathinones synthétiques dont la méphédronne est la drogue la plus populaire (8), la kétamine, et le LSD (d-lysergicaciddiethylamide). Les *designer drugs* ne concernent plus maintenant uniquement le milieu festif dansant mais également les fêtes dans les lycées, les universités, les bars et dans les appartements privés (9). Malgré le manque d'études épidémiologiques, les données disponibles montrent que la consommation de ce type de drogue est en expansion en Europe et dans le monde. La pharmacologie clinique

de chaque drogue est très différente et l'usage de plusieurs drogues est souvent constaté (autres *designer drugs*, alcool, cocaïne, cannabis, sédatifs). Cette conduite polyaddictive peut varier selon les groupes en fonction de leur origine sociodémographique, leur orientation sexuelle et le moment festif (9). Nous ferons uniquement une revue synthétique des données de la littérature concernant la méthamphétamine et la méphédrone. La première est actuellement la drogue de synthèse la plus consommée, après le cannabis, en Amérique du Nord, dans l'Est et le Sud-Est de l'Asie, en Océanie, en République Tchèque et en Slovaquie (10). La seconde a défrayé la chronique de par ses propriétés amphétamine like, son caractère légal et sa disponibilité via internet (11). Pour les autres substances citées, nous renvoyons le lecteur vers les synthèses disponibles sur les bases de données scientifiques.

2. Cocaïne

2.1. Pharmacologie clinique

Le chlorhydrate de cocaïne est issu des feuilles de coca de *Erythroxylum* après différentes manipulations chimiques. Le produit obtenu se présente sous forme de cristaux fins, blancs, incolores, amers, solubles dans l'eau et dans l'alcool. Le prix varie de 50 à 70 euros le gramme. La pureté moyenne de la cocaïne saisie en Europe est comprise entre 22 et 57 % (2). De plus, la cocaïne disponible sur le marché français est le plus souvent coupée à de la phénacétine (précurseur du paracétamol retiré du marché depuis les années 1980) ou des anesthésiques comme la lidocaïne ou la procaine (2).

La demi-vie de cette drogue psychostimulante est d'environ 40 à 60 minutes et elle reste détectable dans l'urine jusqu'à 96 heures après sa consommation. Les effets psychoactifs de la cocaïne dépendent des individus, de la dose consommée et de la voie d'administration. Les modes de consommation sont les voies intranasale, inhalée (fumée) et intraveineuse (12). La cocaïne base est la forme fumable de cocaïne se présentant sous forme de cailloux (13).

2.2. Données cliniques

2.2.1. Caractéristiques cliniques des patients

Les hommes sont en moyenne trois fois plus consommateurs de cocaïne que les femmes. Tous les milieux sociaux sont maintenant concernés par l'usage de cette drogue. Elle n'est plus seulement utilisée par des groupes sociaux ayant un fort pouvoir d'achat ou par des consommateurs très marginalisés, elle touche les jeunes fréquentant le milieu festif, les chômeurs, les classes moyennes (1). Différents types de consommateurs de cocaïne sont décrits dans la littérature comme les non-dépendants (usage récréatif), les usagers compulsifs, les usagers compulsifs avec tolérance et syndrome de sevrage (14), les consommateurs socialement intégrés avec antécédents d'addiction, les abuseurs de cocaïne, les

Tableau 1 – Effets cliniques en fonction de la voie d’administration (13)

Voie	Intranasale	Inhalée	Intraveineuse
Début des effets	3 minutes	5 à 10 secondes	Idem
Durée	30 à 60 minutes	5 à 10 minutes	Idem

dépendants à la cocaïne et abuseurs d’alcool, les sujets exclusivement dépendants aux stimulants, les polyconsommateurs, les sujets dépendants au crack en situation sociale précaire (15).

Le nombre de patients admis en traitement pour usage principal de cocaïne a augmenté en Europe depuis plusieurs années. Le nombre de patients entrant dans un programme thérapeutique pour la cocaïne a augmenté de 13 à 19 %. Pour les nouveaux patients, ce taux est passé de 17 à 25 % (3).

2.2.2. Un cycle addictif

L’addiction à la cocaïne est une pathologie multifactorielle s’inscrivant dans un cycle comprenant différentes phases (16-19) :

- la consommation de cocaïne, quelque soit sa voie d’administration, entraîne une euphorie, une augmentation de l’énergie, une tachypsychie, des idées de grandeur, une augmentation de la vigilance et de l’estime de soi, une excitation sexuelle, un besoin réduit de sommeil ou une insomnie, une anorexie et une tachycardie (20) ;
- le syndrome de sevrage, équivalent de dépendance physique, comprend une tristesse de l’humeur, une asthénie, une anhédonie, une baisse de la vigilance, une anergie, une ralentissement psychomoteur, une hypersomnie, une hyperphagie, une bradycardie, une pâleur, des symptômes algiques, des sueurs, des tremblements et une augmentation du craving (21) ;
- le *craving*, pensées obsédantes concernant la cocaïne ou ses effets, est majeur dans l’addiction à la cocaïne (22). Il est déclenché par la consommation de la cocaïne, le matériel utilisé pour en consommer (*drug paraphernalia*) et l’environnement. Il existe différents outils d’évaluation du *craving* en langue française comme le Cocaine Craving Questionnaire – version brève (10 items) (23) ;
- la perte de contrôle, caractéristique du processus addictif, avec un déficit de la prise de décision (2) ;
- la recherche de produit avec différents risques encourus (médicaux, psychologiques et légaux) (2).

2.3. Complications

Les principales complications de l’addiction à la cocaïne sont résumées dans le **tableau 2** (24). Il ne faut pas méconnaître les complications addictologiques (alcool, autres drogues et tabac) et sociales.

Tableau 2 – Complications somatiques et psychiatriques

Complications cardiovasculaires	Syndrome coronarien aigu Troubles du rythme cardiaque Dysfonction ventriculaire gauche Dissection aortique Thromboses artérielles et veineuses
Complications neurologiques	AVC ischémiques ou hémorragiques Abaissement du seuil épileptogène
Complications infectieuses en lien avec des comportements à risque	Virales (VIH, Hépatites B et C) Bactériennes (abcès locaux, endocardites, pneumopathies, septicémies) Maladies Sexuellement Transmissibles, notamment la syphilis
Complications respiratoires (lors de consommation de cocaïne base (crack))	Bronchospasme Épanchements gazeux Hémorragies Crack-lung
Complications ORL lors d'usage chronique par voie nasale	Lésions de la cloison nasale Infections nasosinusiennes liées aux lésions de la cloison nasale
Complications dermatologiques	Lésions pieds/mains chez des consommateurs de crack
Complications psychiatriques (hors comorbidités)	Pharmacopsychose Paranoïa induite par la cocaïne Comportement de recherche compulsive de cocaïne base Dépression et risque suicidaire Attaques de panique induites
Complications gynécologiques et obstétricales	HTA Cardiopathies ischémiques Hémorragies Hématome rétroplacentaire Retard de croissance intra-utérin Prématurité Arythmie cardiaque chez le fœtus Trouble hyperactif avec déficit de l'attention chez l'enfant

2.4. Prise en charge

2.4.1. Identification des facteurs de réponse au traitement

Comme souligné par les recommandations de l'HAS publiées en mai 2010, il s'agit d'une alliance thérapeutique de bonne qualité, de facteurs liés à l'usager lui-même comme être capable d'abstinence périodique, savoir refuser de la cocaïne quand elle est offerte, consommer à faibles doses et/ou à faible fréquence, consommer uniquement dans des situations particulières, ne pas centrer ses activités sur la recherche de cocaïne, éviter que la consommation ne prenne le

dessus sur d'autres activités, rationaliser les occasions de consommer de la cocaïne. L'environnement joue également un rôle important. Quant aux facteurs liés aux produits et aux modes d'administration, il s'agit de la polyconsommation, de la quantité consommée, de la fréquence et de la durée de consommation. Plus ils augmentent, plus le risque d'échec de la prise en charge est important. La voie intraveineuse et l'inhalation sont associées à une réponse thérapeutique moins bonne. La présence de comorbidités psychiatriques et somatiques peut aussi compliquer la prise en charge (5).

2.4.2. *Stratégies thérapeutiques générales*

La prise en charge des sujets dépendants à la cocaïne doit s'envisager en 2 temps lors de la mise en place d'un programme thérapeutique structuré d'une durée totale de 12 mois. Différentes approches thérapeutiques sont proposées aux patients, combinant médicaments et thérapies comportementales lors de la phase de sevrage thérapeutique et celle de la prévention de la rechute.

Sur le plan pharmacologique, aucun médicament n'a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché en France dans l'indication des troubles liés à l'usage de cocaïne. Cependant, de nombreux essais cliniques ont permis de faire émerger des agents pharmacologiques prometteurs comme la N-Acetylcystéine, le modafinil, le topiramate, certains agents GABAergiques comme la gabaprine ou le disulfirame. Selon la même approche que celle utilisée pour les opiacés ou le tabac, différents traitements comme le méthylphénidate LP et la d-amphétamine ont été testés à visée substitutive. Aucun neuroleptique conventionnel ou antipsychotique atypique, en dehors des premiers résultats avec l'aripiprazole, n'est indiqué dans la dépendance à la cocaïne. Un vaccin curatif anticocaïne est en cours d'étude chez l'homme aux États-Unis (phase 3) et en Espagne (phase 2).

Les psychothérapies sont un élément capital dans la prise en charge des consommateurs de cocaïne. Elles s'intègrent dans le cadre d'une approche multimodale dans les centres spécialisés. Les principales psychothérapies utilisées sont les thérapies comportementales (gestion des contingences ou stratégie comportementale basée sur les récompenses, renforcement communautaire), la thérapie cognitive et comportementale et les thérapies psychodynamiques. Les entretiens motivationnels sont utilisés en début de prise en charge avec un nombre limité de séances.

Une prise en charge psychosociale (groupe d'entraide, support socio-éducatif...) doit également être envisagée en raison de son effet sur la réduction de la consommation et sur la rétention dans le programme.

Les principaux indicateurs cliniques du suivi des sujets dépendants sont le craving, les symptômes de sevrage, la consommation d'alcool et/ou de cocaïne dans les 30 derniers jours, l'objectif du patient en termes d'abstinence et le sentiment personnel d'efficacité.

Tableau 3 – Stratégies thérapeutiques en fonction de la situation clinique

Syndrome de sevrage	Prévention de rechute	Surdosage
<ul style="list-style-type: none"> – N-Acetyl Cystéine – 1 200 mg/j (en 3 prises) pendant 21 jours – Possible augmentation à 2 400 mg/j voire 3 600 mg/j – Évaluer cliniquement la réduction des symptômes de sevrage et du <i>craving</i> – Entretiens motivationnels 	<ul style="list-style-type: none"> – Topiramate 100 à 200 mg/j (à atteindre progressivement) – Disulfirame 250 mg/j en cas de double dépendance alcool-cocaïne pendant 12 semaines – Thérapie cognitive et comportementale 	<ul style="list-style-type: none"> – Aucun antidote spécifique – Benzodiazépines de demi-vie longue sur une courte durée (moins de 2 semaines) et sous contrôle médical strict – Antipsychotiques en seconde intention en cas de symptômes délirants ou hallucinatoires.

2.4.3. Stratégies thérapeutiques aux urgences

Les équipes aux urgences peuvent être confrontées à plusieurs situations cliniques comme une décompensation psychiatrique, un accident psychiatrique induit par la cocaïne, un accident somatique ou un surdosage. Ces tableaux cliniques doivent donner lieu à un interrogatoire systématique sur les différentes consommations de substances, la prescription de tests urinaires et d'examen complémentaires orientés en fonction des complications potentiellement induites par la cocaïne.

Selon les recommandations de l'HAS, la gestion d'un syndrome de sevrage ou d'un accident de surdosage peut être géré comme ce qui est synthétisé dans le [tableau 3](#). L'équipe de liaison en addictologie doit intervenir et initier une prise en charge biopsychosociale globale dans un service spécialisé en partenariat avec le médecin traitant (5).

3. Drogues de synthèse : méthamphétamine et méphédron

3.1. Méthamphétamine

La méthamphétamine touche surtout les populations homosexuelles, bisexuelles, les populations jeunes et le milieu festif (25, 26). Cette drogue psychostimulante, inodore et sans saveur se présente sous forme cristalline ou sous forme de poudre blanchâtre (27). Elle peut être inhalée (cristaux fumés), consommée par voie intranasale, ingérée ou injectée par voie intraveineuse (27). La demi-vie de cette drogue est plus longue que celle de la cocaïne et varie de 9 à 12 heures, quelque soit la voie d'administration. Elle peut être détectée pendant 60 à 87 heures dans les urines après la dernière consommation, pendant 24 heures dans la salive et pendant 24 à 48 heures dans le sang (27). La pureté de la méthamphétamine est extrêmement variable (entre 3 et 79 %). Son prix varie de 8,5 à 36,5 euros le gramme en Europe (10, 28).

Les effets psychoactifs aigus de la méthamphétamine dépendent des sujets, du produit, de la dose ingérée et de la voie d'administration. Les principales

Tableau 4 – Complications organiques et psychiatriques (7)

- **Cardiovasculaires** : hypertension artérielle, troubles du rythme, cardiomyopathies, pathologies valvulaires, syndrome coronarien aigu, dissections aortiques, insuffisance ventriculaire gauche, artérites
- **Neurologiques** : accidents vasculaires cérébraux ischémiques, hémorragies intracérébrales, hémorragies sous-arachnoïdiennes, anomalies Parkinson *like*
- **Pulmonaires** : facteur de risque d’hypertension artérielle pulmonaire idiopathique, œdème aigu pulmonaire
- **Infectieuses** : VIH, hépatites (A, B et C), syphilis, infections sexuellement transmissibles
- **Ophthalmologiques** : vascularites rétinienne, épisclérite, rétinopathie, ulcérations cornéennes, perte de la vision
- **Dermatologiques** : brûlures, lésions d’excoriation, infections, abcès
- **Dentaires** : mauvaise hygiène, caries, bruxisme, lésions périodontales
- **Rénales** : insuffisance rénale aiguë, rhabdomyolyse
- **Psychiatriques** : état délirant aigu, symptômes psychotiques persistants ou récurrents, dépression, troubles cognitifs, troubles du comportement, récives du trouble panique, aggravation de la schizophrénie

manifestations cliniques ressemblent à celles de la cocaïne (7). Des éléments psychotiques, paranoïaques, anxieux, dépressifs (avec un risque suicidaire) sont possibles. Sur le plan organique, sont retrouvés une mydriase, une tachycardie, une hypertension artérielle, une fièvre, des céphalées, et des sueurs (29). Un surdosage en méthamphétamine est un accident potentiellement fréquent (30).

Une consommation régulière va conduire à un tableau de dépendance avec les éléments cliniques habituellement décrits (31, 32). Il existe de nombreuses complications à la fois organiques, psychiatriques et sociales. Elles sont résumées dans le [tableau 4](#).

Sur le plan thérapeutique, aucun traitement médicamenteux curatif n’est actuellement disponible. Cependant, de nombreux essais thérapeutiques, basés sur le même modèle que pour celui de la cocaïne ont été réalisés (33, 34). À ce jour, trois essais thérapeutiques contrôlés, randomisés, en double aveugle ont montré une efficacité de la naltrexone, du bupropion et du modafinil dans la réduction de la consommation de méthamphétamine. Deux autres molécules, dans une logique substitutive, comme la d-amphétamine et le méthylphénidate ont également montré des résultats intéressants (35). Devant l’absence de traitements médicamenteux validés, les psychothérapies forment la matrice thérapeutique essentielle et doivent être combinées à ces approches pharmacologiques. Les thérapies cognitive et comportementale (stratégies développées pour faire face à des problèmes, prévention de rechute) et la gestion des contingences (technique purement comportementale basée sur la récompense en échange d’objectifs réalisés par le patient) ont montré une efficacité dans l’initiation et le maintien d’abstinence des patients dépendants (36, 37).

3.2. Méphédron (4-Methylephedrone, 4-Methylmethcathinone)

La méphédron fait partie de la famille des cathinones, composé retrouvé dans les feuilles de khat (*Catha Edulis*) (38, 39). Cathinone synthétique, elle appartient au

groupe de drogues appelé *legal highs*. La méphédronne est vendue légalement sur Internet comme engrais pour plantes, sels de bains, ou comme un produit chimique « non consommable par l'homme ». Le gramme coûte entre 10 et 26 euros et la livraison se fait à domicile (40). Identifiée en 2008 par l'Observatoire Européen des drogues et de la Toxicomanie (OEDT) et Europol comme étant une nouvelle drogue disponible sur le marché (38), la méphédronne a attiré l'attention des médias en raison de décès survenus en Suède (41) et au Royaume-Uni. De nombreux pays européens, dont la France en juin 2010, ont interdit cette drogue.

La méphédronne se présente sous forme de poudre blanche cristalline, essentiellement consommée par voie orale. Les effets psychotropes aigus sont variables d'un individu à l'autre, durent 2 à 5 heures, et sont similaires aux effets stimulants et empathiques des amphétamines ou de la cocaïne. Un phénomène de sevrage, de *craving* et de tolérance aiguë est décrit. Le potentiel addictif de cette drogue est non négligeable même si il existe peu de données chez l'animal et chez l'homme (42).

Les complications organiques sont une asthénie, une tachycardie, des palpitations, une augmentation de la pression artérielle, des nausées, des vomissements, des sueurs, une mydriase, un trismus, un épistaxis et une diminution des sécrétions salivaires. Sur le plan psychiatrique, sont décrits une dépression, de l'anxiété, des hallucinations, de la paranoïa, des troubles cognitifs. Un retentissement sur la sexualité est constaté par les usagers lors d'une consommation régulière. Il n'existe aucune donnée dans la littérature sur l'approche thérapeutique à adopter en cas d'abus ou de dépendance à la méphédronne. Un modèle basé sur la prise en charge addictologique habituellement utilisée pour les stimulants devrait être appliqué.

4. Conclusion

La cocaïne touche maintenant toutes les classes sociales et n'est plus cloisonné à certains milieux comme dans les années 1980. Le produit, extrêmement disponible et peu cher, concerne une population hétérogène. La forme base, connue sous le nom crack, limitée à certaines populations dans le Nord-Est Parisien et dans les Caraïbes, commence également à diffuser dans les différentes couches sociales. La dépendance à la cocaïne est une maladie d'installation progressive avec un cortège de complications (organiques, psychiatriques, cognitives, sociales, judiciaires). La méthamphétamine est une drogue qui a un potentiel addictogène très fort et source de nombreuses complications. Elle risque prochainement d'envahir l'Europe, comme ce qui se passe avec la cocaïne actuellement. La prise en charge des complications somatiques ou psychiatriques doit être pluridisciplinaire et doit induire une prise en charge addictologique au décours du problème aigu. Enfin, la méphédronne et les autres drogues de synthèse du même type bénéficient d'une aura particulière dans le milieu festif qu'il soit public ou privé. L'usage de ces substances s'inscrit la plupart du temps dans un contexte de

polyconsommation. Ce qui les différencie des drogues illicites classiques sur le plan social est la diffusion pandémique via Internet vecteur de livraison des produits à domicile étant donné leur caractère légal. La facilité d'obtention de ces drogues, leur faible coût et leur statut légal risquent d'attirer de plus en plus d'usagers de drogue en recherche perpétuelle de sensations toujours plus extrêmes niant les prises de risques tant sur le plan social que sur le plan physique et psychologique. Le potentiel addictif de ces drogues est évident mais il est important de développer différents types d'études dans ce domaine particulier.

Références bibliographiques

1. Beck F., Legleye S., Spilka S. Cannabis, cocaïne, ecstasy : entre expérimentation et usage régulier. In : Beck F., Gautier A., Guilbert P., editors. Baromètre santé 2005. INPES ed. St Denis : INPES ; 2007. 168-221.
2. Karila L., Beck F., Legleye S. et al. Cocaine: from recreational use to dependence. Rev Prat. 2009 Jun 20 ; 59 (6) : 821-5.
3. EMCDDA. EMCDDA-Europol 2009 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA. 2010.
4. Decorte T. The taming of Cocaine: cocaine use in European and American Cities. Brussels : VUB University Press ; 2000.
5. HAS. Prise en charge des consommateurs de cocaïne (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_951095/prise-en-charge-des-consommateurs-de-cocaine). 2010.
6. Karila L., Novarin J., Megarbane B. et al.. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB): more than a date rape drug, a potentially addictive drug. Presse Med. 2009 ; 38 (10) : 1526-38.
7. Karila L., Petit A., Cottencin O. et al. Methamphetamine dependence: Consequences and complications. Presse Med. 2010 ; 39 (12) : 1246-53.
8. Debruyne D., Courne M.A., Le Boisselier R. et al. Mephedrone: a Designer Drug of Recent Use in France. Therapie. 2010 11-12 ; 65 (6) : 519-24.
9. Karila L., Reynaud M. GHB and synthetic cathinones: clinical effects and potential consequences. Drug Test Anal. 2010 Dec 2.
10. EMCDDA. Methamphetamine. A European Union perspective in the global context; 2009.
11. Karila L., Reynaud M. Mephedrone: A designer drug legally available on the Web. Presse Med. 2010 ; 39 (7-8) : 834-5.
12. Karila L. Dictionnaire des Addictions. Paris : Phase 5 ; 2007.
13. Carrera M.R., Meijler M.M., Janda K.D. Cocaine pharmacology and current pharmacotherapies for its abuse. Bioorg Med Chem. 2004 ; 12 (19) : 5019-30.
14. Wu L., Blazer D., Patkar A. et al. Heterogeneity of stimulant dependence: a national drug abuse treatment clinical trials network study. Am J Addict. 2009 ; 18 (3) : 206-18.
15. EMCDDA. European Monitoring Center for Drugs and Drug Abuse: Annual report 2007: The state of the drug problem in Europe. (www.emcdda.europa.eu). 2007 : 95.
16. DSM-IV : Text Revision - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Paris : Masson ; 2005.

17. Karila L., Coscas S., Benyamina A. et al. L'addiction à la cocaïne : données actuelles. *Revue du Praticien Médecine Générale*. 2007 ; 21 : 790-3.
18. Dackis C. Recent advances in the pharmacotherapy of cocaine dependence. *Curr Psychiatry Rep*. 2004 ; 6 (5) : 323-31.
19. Dackis C.A., O'Brien C.P. Cocaine dependence: a disease of the brain's reward centers. *J Subst Abuse Treat*. 2001 ; 21 (3) : 111-7.
20. Karila L., Cottencin O., Coscas S. et al. Les agents glutamatergiques et GABAergiques dans l'addiction à la cocaïne. *Alcoologie Addictologie*. 2008 ; 30 (2) : 121-8.
21. Sofuoglu M., Poling J., Gonzalez G. et al. Cocaine withdrawal symptoms predict medication response in cocaine users. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2006 ; 32 (4) : 617-27.
22. Kilts C.D., Schweitzer J.B., Quinn C.K. et al. Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 ; 58 (4) : 334-41.
23. Tiffany S., Singleton E., Haertzen C. et al. The development of a cocaine craving questionnaire. *Drug Alcohol Depend* 1993 ; 34 : 19-28.
24. Karila L., Lowenstein W., Coscas S. et al. Complications of cocaine addiction. *Rev Prat*. 2009 ; 59 (6) : 825-9.
25. Freese T.E., Obert J., Dickow A. et al. Methamphetamine abuse: issues for special populations. *J Psychoactive Drugs*. 2000 ; 32 (2) : 177-82.
26. Reback C.J., Shoptaw S., Grella C.E. Methamphetamine use trends among street-recruited gay and bisexual males, from 1999 to 2007. *J Urban Health*. 2008 ; 85 (6) : 874-9.
27. Cruickshank C.C., Dyer K.R. A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction*. 2009 ; 104 (7) : 1085-99.
28. EMCDDA. Annual report on the state of the drugs problem in Europe ; 2009.
29. Winslow B.T., Voorhees K.I., Pehl K.A. Methamphetamine abuse. *Am Fam Physician*. 2007 ; 76 (8) : 1169-74.
30. Greene S.L., Kerr F., Braitberg G. Review article: amphetamines and related drugs of abuse. *Emerg Med Australas*. 2008 ; 20 (5) : 391-402.
31. McKetin R., Kelly E., McLaren J. The relationship between crystalline methamphetamine use and methamphetamine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2006 ; 85 (3) : 198-204.
32. Ling W., Rawson R., Shoptaw S. Management of methamphetamine abuse and dependence. *Curr Psychiatry Rep*. 2006 ; 8 (5) : 345-54.
33. Karila L., Weinstein A., Benyamina A. et al. Current pharmacotherapies and immunotherapy in cocaine addiction. *Presse Med*. 2008 ; 37 (4 Pt 2) : 689-98.
34. Karila L., Berlin I., Benyamina A. et al. Psychotic symptoms following buprenorphine withdrawal. *Am J Psychiatry*. 2008 ; 165 (3) : 400-1.
35. Karila L., Weinstein A., Aubin H.J. et al. Pharmacological approaches to methamphetamine dependence: a focused review. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 ; 69 (6) : 578-92.
36. Vocci F.J., Appel N.M. Approaches to the development of medications for the treatment of methamphetamine dependence. *Addiction*. 2007 ; 102 Suppl 1 : 96-106.
37. Vocci F.J., Montoya I.D. Psychological treatments for stimulant misuse, comparing and contrasting those for amphetamine dependence and those for cocaine dependence. *Curr Opin Psychiatry*. 2009 ; 22 (3) : 263-8.
38. EMCDDA. EMCDDA and Europol step up information collection on mephedrone. <http://www.emcdda.europa.eu/2010>.

39. Griffiths P., Lopez D., Sedefov R. et al. Khat use and monitoring drug use in Europe: The current situation and issues for the future. *J Ethnopharmacol.* May 7.
40. TREND. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2008. Rapport Metz. Saint Denis : OFDT ; 2009.
41. Gustavsson D., Escher C. Mephedrone--Internet drug which seems to have come and stay. Fatal cases in Sweden have drawn attention to previously unknown substance. *Lakartidningen.* 2009 ; 106 (43) : 2769-71.
42. Reynaud M., Karila L., Blecha L. et al. Is love passion an addictive disorder? *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2010 ; 36 (5) : 261-7.