

**ACADEMIE DE PARIS
UNIVERSITE PARIS DESCARTES
FACULTE DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Ecole doctorale 436 Médicament, Toxicologie, Chimie, Environnement

Année 2012

**THESE
POUR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS DESCARTES**

Présentée et soutenue publiquement le : 12 Juin 2012

Par

Madame VORSPAN Florence

Mise au point de mesures de variables intermédiaires pour les essais cliniques dans la
dépendance à la cocaïne : *craving* et symptômes psychotiques.

JURY

Monsieur le Professeur Jean-Michel Scherrmann
Monsieur le Professeur Jean-Pierre Lépine
Monsieur le Professeur Henri-Jean Aubin
Monsieur le Professeur Frank Bellivier

Président
Directeur de thèse
Rapporteur
Rapporteur

**ACADEMIE DE PARIS
UNIVERSITE PARIS DESCARTES
FACULTE DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Ecole doctorale 436 Médicament, Toxicologie, Chimie, Environnement

Année 2012

**THESE
POUR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS DESCARTES**

Présentée et soutenue publiquement le : 12 Juin 2012

Par

Madame VORSPAN Florence

Mise au point de mesures de variables intermédiaires pour les essais cliniques dans la
dépendance à la cocaïne : *craving* et symptômes psychotiques.

JURY

Monsieur le Professeur Jean-Michel Scherrmann
Monsieur le Professeur Jean-Pierre Lépine
Monsieur le Professeur Henri-Jean Aubin
Monsieur le Professeur Frank Bellivier

Président
Directeur de thèse
Rapporteur
Rapporteur

Mise au point de mesures de variables intermédiaires pour les essais cliniques dans la dépendance à la cocaïne : craving et symptômes psychotiques.

RESUME:

La dépendance à la cocaïne est un problème de santé publique d'importance croissante.

Il n'existe pas actuellement de traitement pharmacologique validé dans la dépendance à la cocaïne.

Les essais thérapeutiques nécessitent une méthodologie qui permette d'évaluer l'efficacité des médicaments employés. Il n'existait pas à ce jour de mesure d'efficacité des traitements pharmacologiques dans la dépendance à la cocaïne validée en français.

Nous avons mis au point et validé des questionnaires pouvant servir de mesures intermédiaires d'efficacité pour les essais pharmacologiques dans la dépendance à la cocaïne.

Nous avons choisi de nous intéresser à deux types de variables intermédiaires : le *craving* et les symptômes psychotiques.

Le *craving* est le besoin impérieux de reconsommer une drogue. Ce concept psychologique est un marqueur de dépendance. Nous avons conçu un questionnaire de *craving* en langue française : l'OCCS (Obsessive Compulsive Cocaïne Scale), en nous basant sur les travaux de plusieurs équipes travaillant dans le domaine de la dépendance à l'alcool. Nous avons validé ce questionnaire sur une population de 119 sujets cocaïnomanes suivis en centre de soins (Vorspan et al 2012). Nous avons notamment montré que les scores à ce questionnaire étaient corrélés à une mesure de *craving* par échelle visuelle analogique, étaient supérieurs chez les sujets dépendants par rapport aux sujets abuseurs de cocaïne, et étaient sensible au changement. Nous avons déjà utilisé le questionnaire de *craving* OCCS dans un essai thérapeutique en ouvert d'aripiprazole chez 10 patients dépendants du crack non schizophrènes (Vorspan et al 2008). Nous proposons également de l'utiliser pour évaluer l'efficacité d'interventions non pharmacologiques dans la dépendance à la cocaïne, comme la stimulation cérébrale profonde (Vorspan et al 2011), ou des interventions psychothérapeutiques.

Les symptômes psychotiques se composent de différentes manifestations (hallucinations, idées délirantes et modifications comportementales). Nous avons choisi d'adapter en français un questionnaire évaluant les symptômes psychotiques transitoires survenant dans les quelques minutes à quelques heures suivant une consommation de cocaïne : le SAPS-CIP (Scale for Assessment of Positive Symptoms for Cocaine-Induced Psychosis).

Nous avons montré que ces symptômes sont fréquents mais d'intensité variable dans une population de patients cocaïnomanes suivis en centre de soins (Vorspan et al, soumis), et qu'ils étaient sensibles au changement (Vorspan et al 2011). Il existe des hypothèses de vulnérabilité génétique à la survenue des symptômes psychotiques lors de l'usage de cocaïne.

La vulnérabilité à cette complication pourrait être un facteur de protection vis-à-vis de l'acquisition d'une dépendance à la cocaïne (Brousse et al 2010). La mesure des symptômes psychotiques survenant lors de l'usage de drogue permet de modéliser une vulnérabilité pharmacogénétique vis-à-vis des addictions.

Nous proposons d'utiliser ces deux mesures (OCCS pour le *craving* et SAPS-CIP pour les symptômes psychotiques) dans les essais thérapeutiques dans la dépendance à la cocaïne. En effet, il paraît pertinent, au regard des particularités cliniques de la dépendance à la cocaïne, de viser une réduction ou une disparition de ces deux ordres de symptômes. Une diminution du *craving* pourrait constituer une variable intermédiaire de l'objectif final d'obtenir une abstinence de la drogue. Une diminution des symptômes psychotiques pourrait constituer un moyen de réduction de la morbi-mortalité liée à l'usage de cocaïne.

Conceptualization and validation of questionnaires that could be used as surrogate endpoints in clinical trials in cocaine dependence: craving and psychotic symptoms.

SUMMARY:

Cocaine dependence is a growing public health concern in France.

There is no pharmacological treatment validated for cocaine dependence treatment.

Clinical trials require that validated methods are used to ascertain the efficacy of new drugs that are tested.

There was no validated tool available to conduct pharmacological trials for cocaine dependence in French.

We conceptualized and validated questionnaires that could be used as surrogate endpoints in pharmacological trials for cocaine dependence.

We choose to work on two types of surrogate variables: *craving* and psychotic symptoms.

Craving is the overwhelming desire to use a drug. It is a psychological construct that can be used as a biomarker of dependence. We designed a *craving* questionnaire in French named OCCS (Obsessive Compulsive Cocaine Scale) after the work of several research teams working in the field of alcohol dependence. We validated this questionnaire in a sample of 119 cocaine addicts in a clinical setting (Vorspan et al 2012). We could demonstrate that the scores obtained on this questionnaire were correlated to those obtain on a visual analogue scale of *craving*. We could also demonstrate that the scores were higher in cocaine dependent than in cocaine abusing subjects. Lastly, we could demonstrate that the scores were time-sensitive.

We used this questionnaire OCCS in an open-label trial of aripiprazole in 10 non-schizophrenic crack dependent patients (Vorspan et al 2008). We propose that this questionnaire could be used in clinical trials assessing the efficacy of various therapeutic interventions in cocaine dependent subjects, pharmacological treatments, but also deep brain stimulation (Vorspan et al 2011) and psychological interventions.

Psychotic symptoms are composed of various phenomena (hallucinations, delusions and behavioural modifications). We choose to adapt in French a validated questionnaire that assesses psychotic symptoms occurring between a few minutes to a few hours after cocaine intake: the SAPS-CIP (Scale for Assessment of Positive Symptoms for Cocaine-Induced Psychosis). We could demonstrate that those symptoms are frequent but of variable intensity in a sample of French cocaine addicts in a clinical setting (Vorspan et al, soumis). We could also demonstrate that those symptoms are change sensitive (Vorspan et al 2011). We hypothesized that there is a genetic vulnerability to cocaine-induced psychotic symptoms, and that being sensitive to the occurrence of psychotic symptoms could be a protective factor toward the development of cocaine dependence (Brousse et al 2010). The variability of

cocaine-induced psychotic symptoms helps to conceptualize a pharmacogenetic model of drug dependence.

We propose that those two questionnaires (OCCS for *craving* and SAPS-CIP for psychotic symptoms) could be used in clinical trial in cocaine dependent subjects.

It seems very helpful indeed, knowing the clinical pattern of cocaine dependence, to design trials aimed at reducing or suppressing *craving* and psychotic symptoms.

Reducing or suppressing *craving* could be a surrogate endpoint for cocaine abstinence.

Reducing or suppressing cocaine-induced psychotic symptoms could reduce the morbidity and mortality associated with cocaine use.

Mots-clés:

Cocaïne, dépendance, essais cliniques, évaluation, questionnaires, *craving*, symptômes psychotiques.

Key-words :

Cocaine, dependence, clinical trials, assessment, questionnaire, *craving*, psychotic symptoms.

Unité de recherche dans laquelle le travail a été effectué :

Neuropsychopharmacologie des Addictions :

INSERM U705, CNRS UMR 8206, Université Paris Descartes, Université Paris Diderot, Pres-Sorbonne Paris Cité

Hôpital Fernand Widal, 200 rue du Fb St Denis, 75010 Paris

Direction : Pr J-M Scherrmann

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	9
INTRODUCTION	11
Etat de la question.....	11
1. Augmentation de l'usage de cocaïne en France	11
2. La dépendance à la cocaïne : une complication majeure de l'usage	11
3. Prise en charge des sujets dépendants à la cocaïne en centre spécialisé	12
4. Essais cliniques dans la dépendance à la cocaïne	12
Graphique 1 : Carte des 109 essais en cours dans la dépendance à la cocaïne recensés par le site internet ClinicalTrials.gov, janvier 2012, avec les mots clés suivants :	
Cocaine AND Pharmacological treatment / Open studies.....	14
MISE AU POINT ET VALIDATION DU QUESTIONNAIRE DE CRAVING OCCS.....	16
1. Introduction.....	16
2. Méthode	18
3. Résultats	20
ARTICLE 1 : Vorspan F, Bellais L, Romo L, Bloch V, Neira R, Lépine JP. The obsessive- compulsive cocaine scale (OCCS) : a pilot study of a new questionnaire for assessing cocaine craving. Accepted. American Journal on Addictions; 2012.	22
ANNEXE 1 : Echelle OCCS (Obsessive Compulsive Cocaine Scale) en français, Vorspan et Lépine, 2007.	23
UTILISATION DU QUESTIONNAIRE OCCS DANS UN ESSAI PHARMACOLOGIQUE EN OUVERT.....	27
1. Introduction	27
2. Méthode	27
3. Résultats	28
4. Discussion.....	29
LETTRE 1 : Vorspan F, Bellais L, Keijzer L, Lépine JP. An open-label study of Aripiprazole in Nonschizophrenic crack-dependent patients. Journal of Clinical Psychopharmacology 2008; 28 (5): 570-2.	30
PERSPECTIVE D'UTILISATION DU QUESTIONNAIRE OCCS POUR EVALUER D'AUTRES TYPES D'INTERVENTIONS THERAPEUTIQUES	31
LETTRE 2 : Vorspan F, Mallet L, Corvol JC, Pelissolo A, Lépine JP. Treating addiction with deep brain stimulation is premature, but well-controlled clinical trials should be performed. Addiction 2011; 106: 1535-6.	31
ADAPTATION ET VALIDATION DU QUESTIONNAIRE DE SYMPTOMES PSYCHOTIQUES INDUITS PAR LA COCAINE SAPS-CIP	32
1. Introduction	32
2. Méthode	33
3. Résultats	34
Graphique 2 : Score moyen à chacune des dimensions du questionnaire SAPS-CIP [0 absent – 5 sévère] parmi les 105 patients évalués.....	36
Graphique 3 : Score moyen aux trois groupes de symptômes du questionnaire SAPS-CIP [0 absent – 5 sévère] parmi les 105 patients évalués.....	37
Tableau 1 : Résultats des tests d'association du score total SAPS-CIP et de la dépendance à la cocaïne, fréquence d'usage la semaine précédente, et administration intraveineuse (analyse univariée et régression linéaire).	38
4. Discussion.....	38

<i>SYMPTÔMES MOTEURS MESURÉS PAR LE QUESTIONNAIRE SAPS-CIP DES</i>	
<i>SYMPTÔMES PSYCHOTIQUES INDUITS PAR LA COCAÏNE</i>	40
<i>1. Introduction</i>	40
<i>2. Méthode</i>	40
<i>4. Résultats</i>	41
<i>5. Discussion</i>	41
<i>ARTICLE 3 : Vorspan F, Bellais L, Lépine JP. Fréquence des stéréotypies chez des</i>	
<i>patients cocaïnomanes en centre de soins. Annales Médico-psychologiques (Paris)</i>	
<i>2009 ; 167 : 544-5.</i>	42
<i>SENSIBILITÉ AU CHANGEMENT DU SCORE TOTAL AU QUESTIONNAIRE SAPS-CIP.</i>	43
<i>1. Introduction.....</i>	43
<i>2. Méthode</i>	43
<i>3. Résultats.....</i>	44
<i>4. Discussion</i>	44
<i>ARTICLE 4: Vorspan F, Bloch V, Brousse G, Bellais L, Gascon J, Lépine JP.</i>	
<i>Prospective assessment of transient cocaine-induced psychotic symptoms in a clinical</i>	
<i>setting. The American Journal on Addictions 2011; 20: 535-7.</i>	45
<i>HYPOTHESE PHARMACOGENETIQUE DANS LA SURVENUE DES SYMPTOMES</i>	
<i>PSYCHOTIQUES INDUITS PAR LA COCAÏNE ET MODELE PHARMACOGENETIQUE</i>	
<i>DES ADDICTIONS.....</i>	46
<i>1. Introduction.....</i>	46
<i>2. Méthode</i>	47
<i>3. Résultats.....</i>	47
<i>ARTICLE 5 : Brousse G, Vorspan F, Ksouda K, Bloch V, Peoc'h K, Laplanche JL,</i>	
<i>Mouly S, Schmidt J, Llorca PM, Lépine JP. Could the inter-individual variability in</i>	
<i>cocaine-induced psychotic effects influence the development of cocaine addiction?</i>	
<i>Towards a new pharmacogenetic approach to addictions. Medical Hypotheses 2010; 75:</i>	
<i>600-4.</i>	48
<i>DISCUSSION.....</i>	49
<i>PERSPECTIVES : UTILISATION DES QUESTIONNAIRES OCCS ET SAPS-CIP POUR LES</i>	
<i>ESSAIS THERAPEUTIQUES DANS LA DEPENDENCE A LA COCAÏNE.....</i>	49
<i>Protocole du PHRC 2010 PSYCHOCOKE : Etude des facteurs cliniques et génétiques</i>	
<i>associés à la survenue des symptômes psychotiques chez les cocaïnomanes.</i>	51
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	52

INTRODUCTION

Etat de la question

1. Augmentation de l'usage de cocaïne en France

Comme dans le reste de l'Europe, la cocaïne est la deuxième drogue illicite consommée en France, derrière le cannabis. Notre pays n'échappe pas à la hausse globale de la consommation de cocaïne observée dans l'Union européenne au cours de la dernière décennie. Nous avons participé en l'an 2000 au recueil en population générale française des consommations de diverses substances addictives licites et illicites dans le cadre d'une étude épidémiologique menée parallèlement dans 6 pays Européens et divers pays du monde sous l'égide de l'OMS (ESEMeD). La prévalence de l'usage de cocaïne vie entière chez les adultes français (18-65 ans) s'élevait à 1,5% (Degenhardt et al 2008). Depuis cette date les prix de la cocaïne corrigés de l'inflation ont chuté en Europe, la demande pour cette substance s'est accrue (OEDT 2011), et les résultats les plus récents de l'enquête ESCAPAD montrent que le niveau d'expérimentation de cette substance à 17 ans a plus que triplé chez les français entre 2000 et 2008. La prévalence de l'usage de cocaïne atteint 3,3 % chez les jeunes de 17 ans (Legleye et al 2009). Cette prévalence dépasse 5% chez les 15-34 ans et atteint en moyenne 3,9% des adultes européens (18-65 ans) (OEDT 2011).

Nous pourrions donc assister dans les prochaines années à une augmentation des complications liées à l'usage de cocaïne en France.

2. La dépendance à la cocaïne : une complication majeure de l'usage

Outre ses complications infectieuses, cardio-vasculaires et psychiatriques, la principale complication de l'usage régulier de cocaïne est le développement d'une addiction. Celle-ci se développe après un usage régulier répété. Elle se caractérise par une illusion de maîtrise des consommations, et la présence simultanée d'au moins 4 des critères DSM IV de dépendance: 1. tolérance, 2. symptômes de sevrage à l'arrêt ou à la diminution des doses, 3. perte de contrôle sur les quantités, 4. désir persistant ou efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'usage, 5. beaucoup de temps passé à rechercher ou utiliser ou se remettre des effets, 6. abandon ou réduction de nombreuses activités à cause de son utilisation, 7. poursuite de l'utilisation malgré la répétition de conséquences négatives (APA 1994).

Avec la nouvelle classification DSM V, on pourra parler de trouble lié à l'usage de cocaïne non seulement en présence de ces critères, mais aussi dans le cas où un seul des critères suivants est présent : *craving* (une envie impérieuse de reconsommer), maintien des consommations malgré la répétition des dommages sanitaires ou familiaux (O'Brien 2011).

On considère qu'environ 5% des usagers réguliers deviennent dépendants dans la première année d'usage, ce qui permet de construire à partir des données de prévalence de consommation des projections de 15 000 à 45 000 sujets dépendants en France dans les prochaines années (Dupuy et al 2009).

3. Prise en charge des sujets dépendants à la cocaïne en centre spécialisé

Une fois la dépendance installée, celle-ci se caractérise par son caractère de maladie cérébrale chronique et récidivante, avec de nombreuses rechutes après sevrage (Leshner 1997). Les sujets dépendants de la cocaïne (seule ou dans le cadre de polytoxicomanies) représentent environ un tiers des consultations dans le dispositif de soins spécialisé médico-social français métropolitain (dispositif des CSAPA Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie, qui se caractérisent par un accès anonyme et gratuit), et jusqu'à 80% dans les DOM-TOM (Dupuy et al 2009). La consultation toxicomanie de l'hôpital Fernand Widal, AP-HP, est un CSAPA qui reçoit une file active d'environ 900 patients par an. Parmi eux, environ 250 chaque année consultent pour des dépendances à la cocaïne en produit principal ou secondaire (Rapport d'activité 2010).

4. Essais cliniques dans la dépendance à la cocaïne

Par analogie avec les stratégies thérapeutiques dans la dépendance à l'alcool, à l'héroïne ou au tabac, qui sont bien codifiées et pour lesquelles il existe des études démontrant leur efficacité, on peut définir 4 phases du traitement de la dépendance à la cocaïne. Ces 4 phases, qui ne sont pas systématiquement consécutives et concernent des patients différents à des stades différents de leur relation au produit, peuvent être décrites comme suit :

1. prévention primaire
2. réduction des risques et des dommages
3. traitement de l'intoxication aiguë
4. sevrage
5. maintien d'abstinence ou prévention de rechute.

Dans la mesure où nous recevons à la consultation toxicomanie très majoritairement des patients dépendants de la cocaïne nous nous sommes intéressé aux stratégies de niveau 4 et 5 : thérapeutiques d'aide au sevrage et d'aide au maintien d'abstinence.

Une recherche sur le site *ClinicalTrials.gov* réalisée en janvier 2012 avec les mots clés « pharmacological treatment » et « cocaïne » retrouvait 109 études en cours, recrutant des patients. Les traitements pharmacologiques à l'essai appartiennent à plusieurs grandes familles pharmacologiques. La première est celle des psychostimulants dopaminergiques ou apparentés. L'utilisation de cette série de traitements pharmacologiques répond à une logique de traitement de substitution de courte durée dans la dépendance à la cocaïne. On retrouve ainsi 9 essais évaluant le Modafinil, 7 essais évaluant diverses amphétamines, 2 études avec le Bupropion, 1 essai évaluant le Ropinirole, agoniste des récepteurs dopaminergiques, 5 essais évaluant la Levodopa, 2 essais évaluant la caféine, 1 essai évaluant l'inhibiteur de monoamine oxydase Sélégiline. A l'inverse, il existe également des essais en cours avec des neuroleptiques, 1 essai avec l'Aripiprazole, agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques, mais aussi 1 essai Perphénazine, et 1 essai Métoprolol.

La seconde classe de médicaments utilisée est celle des agonistes cholinergiques et traitements favorisant la transmission cholinergique. On retrouve notamment 2 essais avec un agoniste partiel des récepteurs cholinergiques (la Varénicline), 3 essais avec la Citicoline, 5 essais avec des anticholinestérasiques (Donépégil, Galantamine, Huperzine A, Rivastigmine, Tacrine), mais aussi à l'inverse 2 essais avec un antagoniste des récepteurs muscariniques (le Biperiden).

La troisième famille de traitements pharmacologiques employée dans ces essais est celle des agonistes gabaergiques et traitements favorisant la transmission gabaergique. On retrouve ainsi 4 essais évaluant des anti-épileptiques (1 essai Topiramate, 1 Valproate, 1 Vigabatrine, 1 Zonisamide). A l'inverse, 2 essais évaluent l'efficacité de la N-acétyl-cystéine, favorisant la transmission glutamatergique.

La quatrième famille de traitements employés dans ces essais thérapeutiques peut être regroupée sous le terme de traitements de dégoût. Elle comporte en premier lieu l'antagoniste des récepteurs aux opiacés Naltrexone (6 essais en cours), et en second lieu le Disulfiram, inhibiteur de l'alcool déshydrogénase (2 essais), ces deux molécules ayant démontré une efficacité dans l'alcoolodépendance.

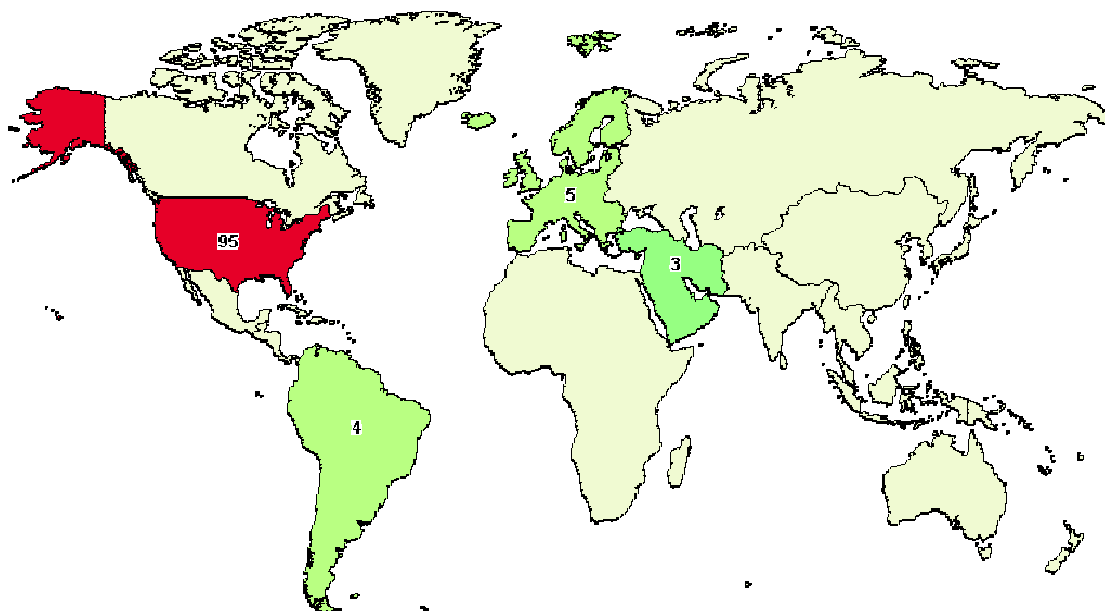
La cinquième famille de traitements évalués est celle des modulateurs du système nerveux végétatif. On retrouve ainsi 7 essais évaluant des sympathicolytiques directs, dont 4 essais avec des Bêta-bloquants (2 essais Carvedilol, 1 essai Inderal, 1 essai Propranolol) et 2 essais avec des Alpha-bloquants (1 Prazosin et 1 Doxazosin), et 1 essai avec un sympathicolytique indirect, la Guanfacine, agoniste alpha2 central présynaptique.

La sixième famille de traitements évalués est celle des produits sérotoninergiques. On retrouve ainsi 2 essais évaluant le Citalopram, 1 essai Mirtzapine, qui sont des inhibiteurs de recapture de la sérotonine, 2 essais avec l'antagoniste 5HT3 Odansetron, 1 essai Buspirone, 1 essai Kétamine.

Enfin, quelques essais évaluaient l'efficacité de traitement pharmacologique ne pouvant entrer dans aucune de ces catégories, notamment 3 essais évaluant des traitements hormonaux (2 Progestérone et 1 Mifepristone), 1 essai évaluant un antagoniste NK1 et 1 essai de vaccination.

On peut noter que la quasi-totalité de ces études a lieu aux Etats-Unis, comme indiqué sur la carte fournie par le site internet ClinicalTrials.gov. La seule étude réalisée en France est une étude d'imagerie évaluant l'effet du Modafinil conduite par l'équipe de l'hôpital Paul Brousse, AP-HP, INSERM U669 (Dr Laurent Karila).

Graphique 1 : Carte des 109 essais en cours dans la dépendance à la cocaïne recensés par le site internet ClinicalTrials.gov, janvier 2012, avec les mots clés suivants : Cocaine AND Pharmacological treatment / Open studies.



Malgré cette effervescence d'essais thérapeutiques en cours, il n'existe pas actuellement de traitement pharmacologique validé dans la dépendance à la cocaïne, que ce soit dans le traitement des manifestations de sevrage ou dans l'indication de maintien d'abstinence après sevrage (Karila et al 2008).

Les approches thérapeutiques sont donc empiriques, associant des traitements pharmacologiques symptomatiques et des techniques de psychothérapies. Ces dernières reprennent des approches comportementales et cognitives (identification des situations de consommation et des situations à risque de rechute, développement des capacités d'auto-analyse, mise en place de stratégies de prévention de rechute, apprentissage de comportements alternatifs à la consommation en cas de survenue d'un *craving* ou envie impérieuse de reconsommer, remise en cause des schémas de pensée liés à la cocaïne, apprendre à refuser les sollicitations, valoriser les réussites de maintien d'abstinence, réaménager les registres comportementaux dans les situations sans consommation) qui sont employées dans des sevrages ambulatoires ou hospitaliers (Penberthy et al 2010). Ces techniques se fondent sur celles initialement développées dans le traitement de la dépendance à l'alcool et qui ont montré une efficacité dans des essais cliniques (Romo et al 2009). Ces traitements se déroulent en ambulatoire ou en hospitalier, certains en hôpital de jour.

Le taux de maintien d'abstinence après sevrage hospitalier des patients dépendants à la cocaïne n'a jamais été évalué en France. Néanmoins, il a été mesuré à environ 25% à un an dans des études américaines (Paliwal et al 2008).

Afin de pouvoir tester des traitements pharmacologiques innovants dans la dépendance à la cocaïne avec les patients que nous suivons, nous avons souhaité mettre au point des questionnaires pouvant servir à évaluer des variables intermédiaires. En effet, plusieurs particularités de la dépendance à la cocaïne rendent difficile l'évaluation de l'efficacité des traitements. Premièrement, la dépendance à la cocaïne peut s'accompagner d'un usage non quotidien de la drogue. Pour des patients ayant une utilisation intermittente de la drogue, par exemple massive en début de mois jusqu'à épuisement des finances puis plus rien pendant plus de trois semaines jusqu'à une nouvelle rentrée d'argent, le fait de rester plusieurs semaines sans consommer ne peut constituer un critère d'efficacité d'un traitement. Deuxièmement, les patients dépendants de la cocaïne n'identifient pas de syndrome de sevrage douloureux à l'issue des périodes de consommation comme c'est le cas de la dépendance à l'héroïne. Le soulagement d'un syndrome de sevrage ne peut donc pas constituer un critère d'efficacité d'un traitement de la dépendance.

De ce fait, les essais thérapeutiques de traitement d'aide au sevrage ou de maintien d'abstinence dans la dépendance à la cocaïne doivent : durer suffisamment longtemps, recueillir des données évaluant l'arrêt ou la diminution de la consommation de la drogue, mais également disposer d'évaluations psychologiques plus fines qui soient prédictives du maintien d'abstinence, d'une réduction de la consommation ou d'une réduction des dommages.

C'est pourquoi nous avons voulu développer et valider des questionnaires qui nous permettent de conduire des essais thérapeutiques dans la dépendance à la cocaïne avec les patients que nous suivons. Nous avons choisi de mesurer le *craving* et les symptômes psychotiques.

MISE AU POINT ET VALIDATION DU QUESTIONNAIRE DE CRAVING OCCS

1. Introduction

Le *craving* est une dimension psychologique d'intérêt dans la dépendance. Ce concept psychologique peut être décrit comme une envie irrépressible de reconsommer une substance. Son existence est la traduction psychologique de la dépendance. Le *craving* vient d'ailleurs d'être intégré dans les critères DSM V de dépendance (O'Brien 2011).

En effet, l'évolution naturelle du *craving* pourrait être décrite comme suit. Cette envie impérieuse est absente des premières consommations, mais s'installe au fur et à mesure de la répétition de l'usage. Quand la dépendance est installée, le *craving* apparaît après chaque usage et favorise le maintien d'une consommation chronique régulière. Quand un sujet dépendant entre dans une période d'abstinence de drogue, il ressent un fort *craving* les premiers jours ou les premières semaines. Ensuite, s'il maintient une abstinence prolongée, le *craving* diminue. Néanmoins, pendant une période de plusieurs mois à plusieurs années, et alors même que le sujet reste abstinent, le *craving* peut réapparaître de façon brutale, déclenché par des amorces (indices psychologiques ou cues associées à la prise de drogue), avec une intensité forte, et favoriser les rechutes. Si le sujet reste abstinent, cette envie de produit va de nouveau décroître et finir par disparaître au bout de plusieurs années. L'objectif des traitements de substitution est de supprimer le *craving* en administrant un analogue pharmacologique de la drogue utilisée par le sujet mais qui puisse être pris en une fois par jour, par une voie d'administration qui garantisse un effet plateau, qui ne produise pas d'effet euphorisant ni de manifestation de sevrage dans la journée, et puisse être pris au long cours

sans effet secondaire. La fin du traitement de substitution peut être envisagée quand le sujet a atteint le stade où la diminution progressive du traitement de substitution ne s'accompagnera pas d'une ré-apparition du *craving*. Ceci correspond au moment où le *craving* s'est éteint au bout de plusieurs années.

Le concept de *craving* peut tout à fait être décrit dans la dépendance à l'héroïne, mais le développement de questionnaires pour le mesurer est peut-être moins crucial que dans la dépendance à la cocaïne. En effet, le syndrome de sevrage dans la dépendance aux opiacés est bien individualisé par les patients : il est centré sur la douleur, laquelle est accompagnée d'une association de signes caractéristiques (mydriase, frissons, frilosité, pilo-érection, bâillement, rhinorrhée, larmoiement, diarrhée, vomissements). Le *craving* l'accompagne toujours, ce qui permet aux patients d'identifier le *craving* pour l'héroïne avec « le manque ».

Dans la dépendance à la cocaïne, le syndrome de sevrage physique est composé de symptômes beaucoup moins nets : fatigue, sensation de faim, dépression de l'humeur. Le *craving* est également toujours présent, mais beaucoup moins bien identifié par les patients.

Ceux d'entre eux qui n'ont pas une consommation quotidienne de cocaïne se reconnaissent rarement comme étant dépendants, arguant du fait qu'ils ne sont pas « malades » les jours où ils ne consomment pas, par analogie avec ce qu'ils connaissent du syndrome de sevrage aux opiacés. L'utilisation d'un questionnaire de mesure du *craving* peut se révéler utile en pratique clinique. De façon ponctuelle, cela permet au clinicien de mesurer l'intensité de l'envie de consommer de son patient, ce qui est une façon indirecte de mesurer la gravité de la dépendance, et de comparer des patients entre eux. De façon prospective, des mesures répétées de *craving* permettent de suivre l'évolution d'un patient, spontanée ou sous traitement, que celui-ci soit psychothérapique ou pharmacologique.

Mesurer le *craving* est également utile dans une perspective de recherche. En effet, cela permet de constituer des groupes de patients de gravité homogène pour tester des interventions thérapeutiques. De même, le *craving* a été démontré comme étant un facteur pronostic dans la réponse aux traitements. Un fort *craving* mesuré à l'entrée dans un programme de soins est associé à des sorties précoces, de même qu'un *craving* élevé est associé à des rechutes après sevrage. Enfin, le suivi prospectif du *craving* au cours et au décours d'une phase de soins peut constituer une mesure d'efficacité des traitements de la dépendance.

Il n'existait pas de questionnaire permettant de mesurer le *craving* pour la cocaïne validé en langue française quand nous avons débuté ce travail. Depuis, des collègues de l'hôpital Paul Brousse (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) ont publié une traduction française du

CCQ-brief (Cocaine *Craving* Questionnaire, version courte à 10 items). Il s'agit d'un auto-questionnaire à 10 items qui porte sur l'envie de cocaïne mesurée de façon instantanée quand le questionnaire est rempli. Ils ont montré dans une étude transversale chez 131 sujets cocaïnomanes entrant en programme de soins ambulatoires que ce questionnaire était corrélé à un score de gravité globale rempli par le clinicien (échelle CGI Clinical Global Impression) qui classe les patients entre 1. Normal, pas du tout malade et 7. Parmi les patients les plus malades (Karila et al 2011). Par contre, il n'existe aucune étude prospective utilisant un questionnaire de *craving* en langue française qui démontre qu'un tel outil puisse être prédictif de l'échec ou de la rechute des sevrages.

C'est pourquoi il nous a paru important de développer un questionnaire de *craving* pour la cocaïne qui puisse réunir des qualités de validation externe et de sensibilité au changement afin qu'il puisse servir de mesure d'efficacité pour les interventions thérapeutiques.

2. Méthode

Dans la recherche bibliographique par laquelle nous avons débuté ce travail, nous avons identifié de multiples questionnaires mesurant le *craving* dans la littérature scientifique en langue anglaise. Chacun répond à la conception de ses auteurs sur la définition du *craving*, en privilégiant telle ou telle dimension de ce concept, que ce soit le sentiment d'urgence, la dimension cognitive, la dimension émotionnelle, la dimension comportementale de la recherche de produit,... De plus, les différents questionnaires mesurent le *craving* en se basant sur des intervalles de temps différents.

Nous avons choisi de travailler à partir du questionnaire de *craving* pour l'alcool développé par Anton et collaborateurs (OCDS Obsessive Compulsive Drinking Scale, Anton et al 1995) pour plusieurs raisons. Tout d'abord la construction théorique de ce questionnaire à partir du questionnaire Y-BOCS (Yale Brown Obsessive Compulsive Scale), d'obsessions et de compulsions développé dans le trouble obsessionnel compulsif nous paraissait pertinente dans la dépendance à la cocaïne où les patients décrivent un fort *craving*, composé à la fois d'idées obsédantes et d'une compulsion à l'usage de la drogue. De plus, ce questionnaire était déjà très largement utilisé dans la dépendance à la cocaïne notamment pour des essais évaluant l'efficacité de traitements médicamenteux dans la dépendance à l'alcool. Il a montré dans ces multiples études sa sensibilité au changement, ce qui nous paraissait un critère majeur pour des usages d'évaluation de recherche. Le fait que des versions de ce questionnaire aient été validées dans de multiples langues montrait l'intérêt que lui portaient des collègues de nombreux pays et le fait que des versions mesurant le *craving* dans d'autres dépendances

(drogues illicites, jeu pathologique) aient été développées ajoutait à ce consensus des chercheurs pour souligner les qualités métriques de ce questionnaire.

Nous avons choisi de repartir de la version originale anglaise de l'OCDS et de réaliser à la fois une nouvelle traduction française, à l'aveugle des traductions existantes, et une adaptation des items concernant l'alcool pour la cocaïne.

Nous présentons en Annexe le texte de l'OCDS original et le questionnaire que nous avons produit, et intitulé OCCS : Obsessive Compulsive Cocaine Scale. Une rétro-traduction de notre questionnaire du français vers l'anglais a été réalisée par une psychologue de langue anglaise (Catherine Musa, PhD), d'abord en aveugle, puis en levant l'aveugle, ce qui nous a permis d'améliorer les items qui présentaient des différences jugées trop grandes.

Nous avons conçu une étude de validation de ce questionnaire en partenariat avec le centre de soins de l'Association EGO (Espoir Goutte d'Or), où se déplaçait une psychologue de notre équipe pour évaluer les patients (Laetitia Bellais). Ce centre est situé dans le 18^e arrondissement de Paris, à proximité immédiate de notre hôpital, et accueille principalement des patients dépendants du crack avec une offre de soins bas seuil (boutique STEP) assurant principalement des actions de réductions des risques (distribution de pipes à crack, de matériel d'injection à usage unique, proposition de dépistage du VIH et des hépatites virales, informations visant à réduire le risque d'overdose, information sur le dispositif de soins). D'autres centres de soins partenaires (hôpital Paul Brousse, Bus Méthadone Gaïa, Centre Résidentiel de Gagny, Nova Dona, ...) se sont montré intéressés et ont fourni des questionnaires remplis pour plusieurs patients mais comme chaque centre avait fourni 5 questionnaires au plus, nous ne les avons pas retenus afin de limiter l'hétérogénéité des évaluations. L'étude de validation se composait de deux parties : une étude transversale dimensionnée sur 100 sujets qui permettait à la fois de vérifier la faisabilité de la passation de ce questionnaire, testait sa consistance interne et testait sa validité concourante par rapport à une échelle visuelle analogique de *craving* ; une étude prospective qui se déroulait uniquement à la consultation toxicomanie de l'hôpital Fernand Widai et qui avait pour but de tester la sensibilité au changement du questionnaire OCCS en collectant des mesures répétées pour un maximum de patients.

Cette étude a été soumise au CPP Ile-de-France IV, qui a vérifié la conformité du protocole avec les lois françaises de bio-éthique. S'agissant de l'exploitation de questionnaires posés à des sujets consultant dans des structures de santé, l'étude a été classée comme non interventionnelle. Tous les sujets devaient donner un consentement pour participer à l'étude.

3. Résultats

Faisabilité

L'étude a eut lieu durant l'année 2008. Dès les premières passations du questionnaire, il nous est apparu que le questionnaire, bien que conçu par les auteurs originaux pour être utilisé comme un auto-questionnaire, était difficilement utilisable comme tel avec nos patients. En effet, du fait de troubles attentionnels, des items restaient non renseignés et interrogés après la passation, les patients disaient avoir du mal à différencier les items d'obsessions et de compulsions. Nous avons donc procédé à deux modifications : d'une part nous avons dès lors utilisé l'OCCS comme un hétéro-questionnaire et d'autre part nous avons intercalé des intertitres pour expliciter d'avantage les questions posées. Le clinicien pose la question en ouvert et note la réponse du patient si celle-ci est suffisamment explicite. Sinon, il lui demande de préciser, en s'aidant des descriptions disponibles pour chaque score. Nous n'avons pas eu de problème de compréhension ou de questionnaire incomplet une fois ces deux modifications introduites, y compris pour des patients dont la langue maternelle n'est pas le français.

Le nombre de patients consécutifs qui se sont vus proposer de participer à l'étude a été de 120 ; dont 56 à la consultation toxicomanie de l'hôpital Fernand Widal et 64 à la boutique STEP. Aucun patient n'a refusé de participer à l'étude. Néanmoins, le clinicien a interrompu la passation pour 4 patients de la consultation qui présentaient des symptômes psychotiques qui ont nécessité un traitement immédiat. Cet effet n'a pas été attribué à l'évaluation.

L'analyse a donc porté sur 116 sujets.

Analyse descriptive

Les questionnaires utilisés pour l'analyse provenaient donc de 116 patients, 52 recrutés à la consultation toxicomanie et 64 à la boutique STEP. L'échantillon était composé de 83 hommes (71%). La moitié de l'échantillon était sans domicile propre (59 sujets, 51%), se divisant en 29 sujets vivant en foyer, 15 sujets hébergés par des amis, 6 sujets vivant en squat, et 9 sujets sans aucun domicile. L'âge moyen était de 38 ± 8 ans.

Les modalités d'usage de la cocaïne dans cet échantillon étaient précisées par plusieurs variables. L'âge moyen de premier usage de cocaïne était de 25 ± 8 ans. La majorité des sujets utilisaient du crack ou du crack et du chlorhydrate de cocaïne (89 sujets, 77%), et 27 sujets n'utilisaient que du chlorhydrate (23%). La voie d'administration préférentielle était la voie fumée (69 sujets, 60%), suivie de la voie nasale (22 sujets, 19%), tandis que 21 sujets (18%) utilisaient préférentiellement la voie intraveineuse. Le nombre de jours d'usage de cocaïne par semaine était de $4,9 \pm 2$ jours en moyenne. La majorité des sujets (101, 87%) réunissait les

critères DSM IV de dépendance, 15 sujets (13%) présentaient les critères d'abus et aucun sujet n'avait un usage de cocaïne sans présenter l'un de ces deux diagnostics.

Les autres diagnostics de dépendance associés dans cet échantillon étaient : une dépendance aux opiacés pour 71 sujets (61%) dont 53 (46% de l'échantillon) sous traitement de substitution prescrit (25 sujets sous buprénorphine haut dosage et 28 sous méthadone), les autres patients consommant de l'héroïne, de la morphine ou des traitements de substitution détournés. On retrouvait également 61 sujets (53%) présentant les critères de dépendance à l'alcool et 58 sujets (50%) présentant les critères de dépendance aux benzodiazépines.

Le score total au questionnaire OCCS dans cet échantillon était de 33 ± 13 points [intervalle théorique 0-56 points]. Le score moyen à l'échelle visuelle analogique de *craving* était de 7 ± 2 points.

Validité interne et concourante

Le test de consistance interne α de Cronbach était de 0,93.

Il existait une bonne corrélation entre le score au questionnaire OCCS et à l'échelle visuelle analogique (test de Pearson $r = 0.641$, $p < 0.001$).

Validité discriminante

Le groupe des patients présentant une dépendance à la cocaïne avait des scores moyens significativement plus élevés que le groupe des patients présentant uniquement les critères d'abus (36 ± 11 versus 17 ± 9). Du fait du faible effectif dans le groupe des patients abuseurs, nous avons réalisé un test de Mann-Whitney ($Z = -4.7$, $p < 0.001$). De même, il existait une corrélation entre score OCCS élevé et nombre de jours d'usage de cocaïne par semaine (test de Pearson $r = 0.654$, $p < 0.001$). Par contre, le fait de présenter une dépendance actuelle à l'héroïne ou aux opiacés illicites n'était pas associé à des scores de *craving* OCCS plus élevés (34 ± 14 versus 31 ± 10 , ANOVA $F(1ddl) = 2.1$, $p = 0.145$).

Sensibilité au changement

Pour tous les 56 patients évalués à la consultation toxicomanie de l'hôpital Fernand Widal, il était prévu un suivi prospectif avec deux évaluations ultérieures à 3 et 6 semaines d'intervalle. Les patients recevaient un traitement composé d'un suivi médical, éventuellement accompagné de la prescription d'un traitement médicamenteux (substitution de la dépendance aux opiacés, traitement des comorbidités psychiatriques) ainsi que des interventions de conseil sur les drogues visant à l'abstinence de cocaïne. Les évaluations à 3 semaines étaient disponibles pour 20 patients. Ces 20 patients avaient une diminution significative de leur score au questionnaire OCCS (score à l'entrée 38 ± 12 ; score à 3 semaines 24 ± 13 points,

ANOVA pour mesures répétées, $F(1ddl)=22$, $p<0.001$). Il existait également une corrélation significative entre la diminution du score OCCS entre ces deux évaluations et la diminution du score à l'échelle visuelle analogique entre ces deux mêmes évaluations.

Nous avons donc considéré que le questionnaire OCCS était utilisable en pratique, présentait une bonne consistance interne, une bonne capacité à discriminer les patients les plus dépendants ou présentant l'usage le plus fréquent de cocaïne, et était sensible au changement. Ces résultats sont résumés dans une publication acceptée pour publication dans *The American Journal on Addictions* présentée ci-dessous.

ARTICLE 1 : Vorspan F, Bellais L, Romo L, Bloch V, Neira R, Lépine JP. *The obsessive-compulsive cocaine scale (OCCS) : a pilot study of a new questionnaire for assessing cocaine craving. Accepted. American Journal on Addictions; 2012.*

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1521-0391.2012.00248.x/abstract>

ANNEXE 1 : Echelle OCCS (Obsessive Compulsive Cocaine Scale) en français, Vorspan et Lépine, 2007.

OBSESSIVE COMPULSIVE COCAINE CRAVING SCALE (OCCS)

Adapté de Anton 1995, Vorspan et Lépine 2007.

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

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

A. MESURE DES OBSESSIONS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. NIVEAU DE CONSOMMATION : par jour :

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

8. par semaine :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 0 Je ne me sens jamais poussé intérieurement à consommer du crack
- 1 Je ressens une force modérée qui me pousse à consommer du crack
- 2 Je ressens une force importante qui me pousse à consommer du crack
- 3 Je ressens une force très importante qui me pousse à consommer
- 4 Je ressens une force tellement importante que je ne peux pas résister

14. quelle est l'intensité de ma capacité de contrôle face au crack ?

- 0 Je me contrôle complètement
- 1 Je suis habituellement capable de faire preuve de volonté pour ne pas consommer du crack
- 2 Il m'est difficile de me contrôler
- 3 Il faut absolument que je consomme du crack et je ne peux me contrôler que momentanément et très difficilement
- 4 Je ne peux habituellement pas me contrôler

Notez ici le score le plus élevé aux questions 13 et 14 :

Score total (somme des items 1 ou 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, 9 ou 10, 11,12, 13 ou 14)

Score obs (somme des items 1 ou 2, 3-6)

Score comp (somme des items 7 ou 8, 9 ou 10, 11, 12, 13 ou 14)

UTILISATION DU QUESTIONNAIRE OCCS DANS UN ESSAI PHARMACOLOGIQUE EN OUVERT

Dès la mise au point de ce questionnaire du questionnaire de *craving* OCCS, nous avons voulu en faire une utilisation pratique dans le cadre de la recherche.

Nous l'avons donc utilisé pour mesurer l'efficacité de l'Aripiprazole dans un essai pilote en ouvert chez des patients dépendants du crack.

1. Introduction

L'Aripiprazole est un neuroleptique atypique ayant une indication de mise sur le marché en France pour la schizophrénie, le traitement des épisodes maniaques, et pour lequel il existe des études démontrant une efficacité en traitement de potentialisation dans les épisodes dépressifs insuffisamment améliorés par les antidépresseurs. Le rationnel scientifique pour proposer l'utilisation de l'Aripiprazole dans l'indication de d'aide au sevrage ou au maintien d'abstinence dans la dépendance à la cocaïne repose sur ses propriétés d'agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques. De ce fait, on peut faire l'hypothèse que ce traitement pourrait agir comme un agoniste dopaminergique, ce qui permet de le classer dans la série des traitements pharmacologiques visant une action substitutive à la cocaïne, comme les amphétamines, le modafinil, la Lévo-dopa, Il existait au moment où nous avons débuté cette étude une étude publiée, réalisée en ouvert sur 6 semaines chez des patients schizophrènes et dépendants de la cocaïne. Cette étude montrait une diminution de la consommation de cocaïne (Beresford et al 2005).

2. Méthode

Nous avons conduit cette étude sans financement propre, au niveau de la consultation toxicomanie. Elle a été approuvée par le comité d'éthique interne de l'unité INSERM U705. Les patients étaient 10 cocaïnomanes dépendants, suivis à notre consultation, qui ne présentaient pas les critères DSM IV de schizophrénie, et ont reçu en ouvert pour une durée de 4 semaines en plus de leur traitement habituel de l'Aripiprazole.

L'efficacité était évaluée sur la consommation déclarée de cocaïne et le score au questionnaire OCCS. Les effets secondaires étaient recherchés.

3. Résultats

Dix patients dépendants du crack, ne présentant pas les critères DSM IV de schizophrénie, ont été inclus. Le traitement par Aripiprazole était débuté à 5 ou 10 mg par jour en fonction du poids et augmenté à la deuxième semaine de traitement en fonction de la tolérance pour atteindre une dose cible de 10 à 15 mg par jour.

Les patients étaient âgés de 45 ans en moyenne (± 6 ans). Ils étaient tous utilisateurs de crack par voie fumée et désireux de se sevrer. Leur niveau de consommation à l'entrée dans l'étude était en moyenne de 3.4 ± 2.8 jours de consommation par semaine et de 2.6 ± 1.9 cailloux fumés par jour de consommation. Par ailleurs, 6 de ces 10 patients étaient traités pour une dépendance aux opiacés, 4 par buprénorphine haut dosage et 2 par méthadone.

En terme de tolérance, 3 patients ont quitté l'étude après la première prise de traitement : une patiente sous 5 mg d'Aripiprazole, qui n'est pas revenue avant plusieurs semaines, expliquant qu'elle avait eu une période de majoration de sa consommation de crack ; et les deux autres revus dès le lendemain, expliquant avoir ressenti une attaque de panique après la première prise de traitement (à 10 mg par jour) et souhaitant interrompre leur participation. Il est à noter que ces trois sorties prématurées de l'essai concernaient des patients n'ayant pas d'antécédent de dépendance à l'héroïne et ne prenant pas de traitement de substitution.

L'efficacité a ensuite été évaluée chez les 7 patients qui sont restés dans l'étude jusqu'à la fin de la période de 4 semaines d'évaluation. Ces 7 patients ont reçu en moyenne 12.8 mg par jour d'Aripiprazole (± 5) [5-20]. Un seul est devenu abstinant dans la période de 4 semaines évaluée. Pour ces 7 patients, le score moyen de *craving* mesuré avec le questionnaire OCCS a significativement diminué (28 ± 11 points à l'entrée, versus 17 ± 9 points à 4 semaines ; ANOVA $p=0.033$), de même que la nombre de cailloux fumé les jours de consommation (2.6 ± 1.9 vs 1.7 ± 1.6 ; ANOVA, $p=0.008$).

Par contre, le nombre de jours de consommation par semaine n'a pas diminué significativement chez ces sujets.

Le traitement a été poursuivi pour les 7 sujets de l'étude au-delà des 4 semaines d'évaluation. L'effet subjectif d'efficacité disparaît dans une période de 2 à 4 mois après l'instauration du traitement, faisant place à un effet sédatif « classique », attendu pour tout traitement neuroleptique. Seul un patient a souhaité maintenir le traitement par Aripiprazole au-delà d'un an, après être parti avec ce traitement en post-cure.

4. Discussion

Cet essai en ouvert présente des points forts et des limites. Ses points forts sont : la démonstration que le questionnaire de *craving* OCCS est sensible au changement et peut capter des modifications à quelques semaines d'intervalle de l'envie de produit de sujets dépendants de la cocaïne ; la détection d'un signal d'efficacité de l'Aripiprazole dans cette indication; la mise en évidence que les problèmes de tolérance sont précoces, liés aux effets anxiogènes du produit, éventuellement à son action agoniste 5HT2, et ont épargné les sujets sous traitement de substitution de la dépendance aux opiacés ; le fait qu'il s'agissait d'une première chez des sujets non schizophrènes.

Ses limites sont nombreuses : le faible échantillon, l'absence de groupe contrôle, l'absence de dosages objectifs des consommations de cocaïne, les multiples co-consommations des sujets rendant l'interprétation difficile.

Nous présentons la lettre publiée avec ces résultats ci-dessous.

Depuis, deux équipes ont publié des résultats d'études utilisant l'Aripiprazole chez des cocaïnomanes. La première est une étude de laboratoire qui a concerné 8 volontaires dépendants à la cocaïne, mais qui n'étaient pas demandeurs de soins. Ils recevaient successivement pendant 3 semaines de l'Aripiprazole puis du placebo ou inversement selon un schéma équilibré. Durant les 3 semaines de chacune des deux conditions, ils passaient 2 sessions de consommation de cocaïne par voie fumée composées d'une dose d'essai puis de 5 doses soumises à un test de renforcement permettant d'obtenir de la cocaïne ou un bon de 5 dollars. Par rapport aux sessions passées sous placebo, les sessions passées sous Aripiprazole se caractérisaient par plus d'auto-administration de cocaïne, une réduction de l'effet de la cocaïne décrite par les sujets comme « de moins bonne qualité », une réduction du *craving* pour la drogue, une réduction de l'effet agréable ressenti grâce à la cocaïne (Haney et al 2011). Les auteurs en concluaient que l'Aripiprazole serait un mauvais traitement de la dépendance à la cocaïne puisqu'il diminue l'effet agréable ressenti et risquerait de pousser les usagers à consommer d'avantage. On peut proposer l'interprétation strictement inverse. Chez des sujets dépendants de la cocaïne et demandeur d'une aide pour atteindre l'abstinence, l'Aripiprazole pourrait être efficace précisément parce qu'il diminue l'effet ressenti sous produit, ce qui pourrait permettre en cas de faux pas, du fait du moindre effet agréable ressenti sous produit, de renforcer la motivation à ne plus consommer un produit cher et qui n'apporte pas l'effet psychotrope escompté. De plus, cet essai en laboratoire confirme que l'Aripiprazole peut réduire le *craving* pour la cocaïne.

La seconde équipe à avoir publié des résultats est une équipe italienne de Bologne (Meini et al 2011). Ils ont conduit une étude randomisée comparant Aripiprazole et Ropinirole (un agoniste dopaminergique) en ambulatoire. Malheureusement, sur les 28 sujets randomisés, seuls 14 ont terminé les 12 semaines d'évaluation. Il n'y avait pas de différence en terme de *craving* et de résultats aux tests urinaires entre les deux bras de traitement. Cette étude permet uniquement de conclure que les patients restés dans l'étude ont diminué leur consommation de cocaïne, sans que l'effet des traitements pharmacologiques soit démontré.

L'essai clinique randomisé contre placebo bien conduit avec le nombre de sujets suffisant permettant de conclure à l'efficacité ou l'absence d'efficacité de l'Aripiprazole dans le sevrage ou le maintien d'abstinence vis-à-vis de la cocaïne n'a pas encore été publié.

LETTRE 1 : Vorspan F, Bellais L, Keijzer L, Lépine JP. *An open-label study of Aripiprazole in Nonschizophrenic crack-dependent patients. Journal of Clinical Psychopharmacology* 2008; 28 (5): 570-2.

http://journals.lww.com/psychopharmacology/Citation/2008/10000/An_Open_Label_Study_of_Aripiprazole_in.18.aspx

PERSPECTIVE D'UTILISATION DU QUESTIONNAIRE OCCS POUR EVALUER D'AUTRES TYPES D'INTERVENTIONS THERAPEUTIQUES

Forts de cette expérience comprenant à la fois l'étude de validation de l'échelle OCCS que nous avons mise au point et son utilisation dans un essai en ouvert d'Aripiprazole chez des sujets dépendants du crack, nous proposons que ce questionnaire puisse être utilisé par les équipes francophones réalisant des études dans la dépendance à la cocaïne. Il présente notamment l'avantage de mesurer le *craving* en se basant sur les deux semaines précédentes, et peut être associé au questionnaire CCQ (Karila et al 2011) qui mesure des changements instantanés du *craving*.

Nous sommes associés dans le cadre d'un PHRC Régional à l'équipe du Dr Luc Mallet (Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Institut du Cerveau et de la Moelle, INSERM UMR_S 975, CNRS UMR 7225) pour un essai pilote de stimulation cérébrale profonde du noyau sous thalamique dans l'indication de réduction du *craving* dans la dépendance à la cocaïne sévère n'ayant pas répondu à au moins deux stratégies de sevrage conventionnelles dont au moins un séjour en post-cure. Dans le cadre de cet essai, le *craving* mesuré par questionnaire OCCS en aveugle des conditions de stimulation (on ou sham) servira de mesure intermédiaire d'efficacité.

Même si l'emploi de la stimulation cérébrale profonde dans le domaine des addictions fait l'objet d'un débat éthique, nous avons défendu l'idée que des essais thérapeutiques bien conduits étaient nécessaires pour éviter le risque que cette technique se généralise sans être évaluée.

Nous présentons les arguments que nous avons avancés dans ce débat dans la lettre présentée ci-dessous.

LETTRE 2 : *Vorspan F, Mallet L, Corvol JC, Pelissolo A, Lépine JP. Treating addiction with deep brain stimulation is premature, but well-controlled clinical trials should be performed. Addiction 2011; 106: 1535-6.*

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1360-0443.2011.03450.x/abstract>

ADAPTATION ET VALIDATION DU QUESTIONNAIRE DE SYMPTOMES PSYCHOTIQUES INDUITS PAR LA COCAÏNE SAPS-CIP

1. Introduction

L'usage de cocaïne produit une série d'effets psychotropes. Certains sont les effets recherchés par les utilisateurs : le sentiment d'euphorie, de toute puissance, d'accélération psychique. Certains sont des effets indésirables : une augmentation de l'anxiété, et ce que les usagers désignent sous le terme d'effet « parano ».

Ce terme regroupe l'ensemble des manifestations psychotiques survenant dans les 30 minutes à quelques heures suivant une prise de cocaïne, que ce soit des hallucinations, des idées délirantes ou des perturbations comportementales, mais aussi de véritables troubles psychotiques induits. Par définition, ces manifestations sont de nature psychotique car leur survenue correspond à une rupture dans l'appréhension que les sujets ont du réel. Elles sont vécues avec une adhésion totale et un ressenti émotionnel intense. Ce n'est que plusieurs heures après, quand la cocaïne et ses métabolites sont éliminés, que le sujet peut les critiquer et les interpréter comme une manifestation symptomatique liée au produit. Au moment où elles surviennent, elles ne sont ni critiquées ni mises à distance. C'est la raison pour laquelle ces manifestations psychotiques sont à l'origine d'une part non négligeable de la morbidité liée à l'usage de cocaïne. Ces manifestations psychotiques, le plus souvent à thématique persécutive, sont à l'origine de troubles du comportement (rixes, actes hétéro-agressifs, défenestrations pour échapper à des ennemis, ...) présentant un caractère de dangerosité pour l'usager et pour les autres. Elles peuvent être sévères et/ou persistantes, au-delà des quelques heures nécessaires à l'élimination du produit. Dans une étude réalisée auprès de 19 patients admis dans une unité d'urgence psychiatrique de San Francisco pour état d'agitation délirant dans des contextes de consommation de cocaïne ou d'amphétamines attestées par des dosages de toxiques, dont 15 avaient été amenés par les forces de police, 7 sujets ont nécessité un transfert dans des services de psychiatrie au-delà de la période de 24 heures de traitement dans le service d'urgences (Batki et Harris, 2004). Il existe donc une proportion de ces symptômes psychotiques qui sont persistants et qui doivent recevoir un traitement prolongé.

Ces manifestations psychotiques sont-elles fréquentes ? Elles sont à l'origine de 61% des passages aux urgences des usagers de cocaïne dans une étude réalisée dans un service d'urgence en Italie (Pavarin et al 2011), et constituaient le problème le plus fréquent des

usagers de cocaïne dans les services d'urgence psychiatrique en Amérique du Nord (Dossche et Rubinstein 1999), et le second problème après les douleurs thoraciques des usagers de cocaïne dans les services d'urgence généralistes (Tueth 1993, Brody et al 1990). Recueillie selon une approche dimensionnelle, la présence de symptômes psychotiques transitoires au moins une fois dans la vie après une consommation de cocaïne, évaluée de façon rétrospective par des questionnaires, est retrouvée chez la majorité des cocaïnomanes évalués en centre de soins (jusqu'à 80% dans une étude de Smith et al 2009).

Leur prévalence exacte est difficile à préciser. En effet, la littérature sur la prévalence de ces manifestations comprend des articles qui recueillent les symptômes psychotiques transitoires, tandis que d'autres articles se limitent aux troubles psychotiques induits selon la définition DSM IV. Ceux-ci appartiennent à la catégorie diagnostique des troubles psychotiques (schizophrénie et troubles délirants chroniques) et sont décrits comme peu probables au-delà d'une durée de 4 semaines après une période d'intoxication importante ou de sevrage. Porter le diagnostic de ce trouble nécessite d'exclure un trouble schizophrénique indépendant, ce qui n'est pas toujours aisé sachant que plusieurs auteurs considèrent qu'un trouble psychotique induit par la cocaïne peut ensuite évoluer pour son propre compte par épisodes, sans nouvelle prise de toxique (Sato et al 1983, Flaum et al 1996).

Dans l'objectif de pouvoir disposer d'un questionnaire utilisable dans les essais cliniques, qui soit sensible au changement et qui permette de mesurer l'efficacité d'un traitement pharmacologique sur la réduction de ces manifestations psychotiques, nous nous sommes intéressés au questionnaire Scale for the Assessment of Positive Symptoms – Cocaine Induced Psychosis SAPS-CIP (Cubells et al 2005). Nous avons conduit une étude de faisabilité de son utilisation chez nos patients cocaïnomanes consultant en centre de soins.

2. Méthode

Nous avons traduit l'échelle dimensionnelle de symptômes psychotiques Scale for the Assessment of Positive Symptoms – Cocaine Induced Psychosis SAPS-CIP (Cubells et al 2005, Tang et al 2007, Tang et al 2009). Cette échelle est fondée en grande partie sur l'échelle SAPS (N. Andreasen, 1984), entretien structuré qui recense et cote la gravité de toute une série de symptômes psychotiques. Ce questionnaire a été initialement mis au point pour les patients schizophrènes. Pour évaluer les symptômes induits par la cocaïne, des consignes ont été rajoutées pour les cotateurs sur la façon de ne prendre en compte que les symptômes survenant dans les quelques minutes à quelques heures suivant la prise de cocaïne et qui sont critiqués plus tard ; ainsi que quelques questions portant sur les symptômes d'excitation

physique survenant avant de consommer et sur la ritualisation de l'acte de consommer (préparation de l'endroit, du matériel, ...). Nous avons donc repris la traduction française de la SAPS (Boyer P, 1996) et traduit les consignes et les questions spécifiques.

Les symptômes évalués sont les hallucinations (auditives, visuelles, tactiles, olfactives), les idées délirantes (persécution, jalousie, pêché, grandeur, religion, hypochondrie, idées de référence, délire d'influence, vol ou écho de la pensée) et les perturbations comportementales (agitation/hétéro-agressivité, mouvement stéréotypés ou ritualisés, modifications du comportement social et sexuel, ritualisation de la consommation de cocaïne). Chaque question, sauf la dernière qui évalue les symptômes physiques d'excitation avant la consommation, reçoit un score (de 0 absent à 5 sévère). Ensuite le clinicien cote de 0 à 5 chacun des trois groupes de questions hallucinations, idées délirantes, modifications comportementales.

Nous avons administré la SAPS-CIP aux patients volontaires pour l'étude de validation du questionnaire de *craving* OCCS.

Cette étude qui ne comportait pas d'intervention thérapeutique a reçu un avis favorable du CPP Ile-de-France IV.

Les résultats sont décrits. Un score total de symptômes psychotiques est obtenu en faisant la somme des scores à chacune des 3 dimensions évaluées, donnant un score théorique de 0 à 15 points. Les facteurs associés à un score de symptômes psychotiques plus élevé au questionnaire SAPS-CIP sont recherchés par une analyse univariée (chi-deux ou ANOVA) et les résultats inclus dans un modèle de régression linéaire pour les variables significatives au seuil de $p=0.05$.

3. Résultats

Description de la population

La passation de l'ensemble des questions prend de 20 à 40 minutes. Parmi les 116 patients ayant participé à l'étude de validation du questionnaire de *craving* OCCS, 105 ont terminé la passation du questionnaire SAPS-CIP.

Cet échantillon se composait de 82 hommes (78%), et provenait autant de la consultation toxicomanie (53 sujets) que de la structure de réduction des risques STEP (52 sujets). L'âge moyen était de 38 ± 8 ans, et l'âge moyen de début des consommations de cocaïne était de 24 ± 8 ans.

L'échantillon de l'étude pouvait être décrit selon ses modalités de consommation de cocaïne :

- 92 sujets (88%) dépendants de la cocaïne selon les critères DSM IV et 13 abuseurs (12%) ;
- 56 usagers (53%) de crack exclusivement, 27 usagers (26%) de chlorhydrate exclusivement, 22 (21%) utilisant autant l'un que l'autre ;
- 62 usagers (59%) utilisant préférentiellement la voie d'administration fumée, 25 (24%) la voie intranasale et 18 (17%) la voie intraveineuse ;
- 3 sujets (2%) n'avaient pas consommé la semaine précédente, 10 (9%) déclaraient n'avoir pas consommé plus d'1 fois la semaine précédente, 32 (31%) déclaraient 2-3 jours de consommation dans la semaine précédente, 14 sujets (13%) déclaraient 4-5 jours de consommation dans la semaine précédente, et 46 sujets (45%) déclaraient avoir consommé 6-7 jours dans la semaine précédente.

Par ailleurs, 32 sujets (30%) étaient sous traitement de substitution prescrit pour la dépendance aux opiacés et 31 sujets (29%) étaient dépendants de l'héroïne ou de traitements de substitution détournés.

Un diagnostic de schizophrénie était supposé ou certain pour 7 sujets (6%) (3 en provenance de la consultation toxicomanie et 4 de la structure de réduction des risques).

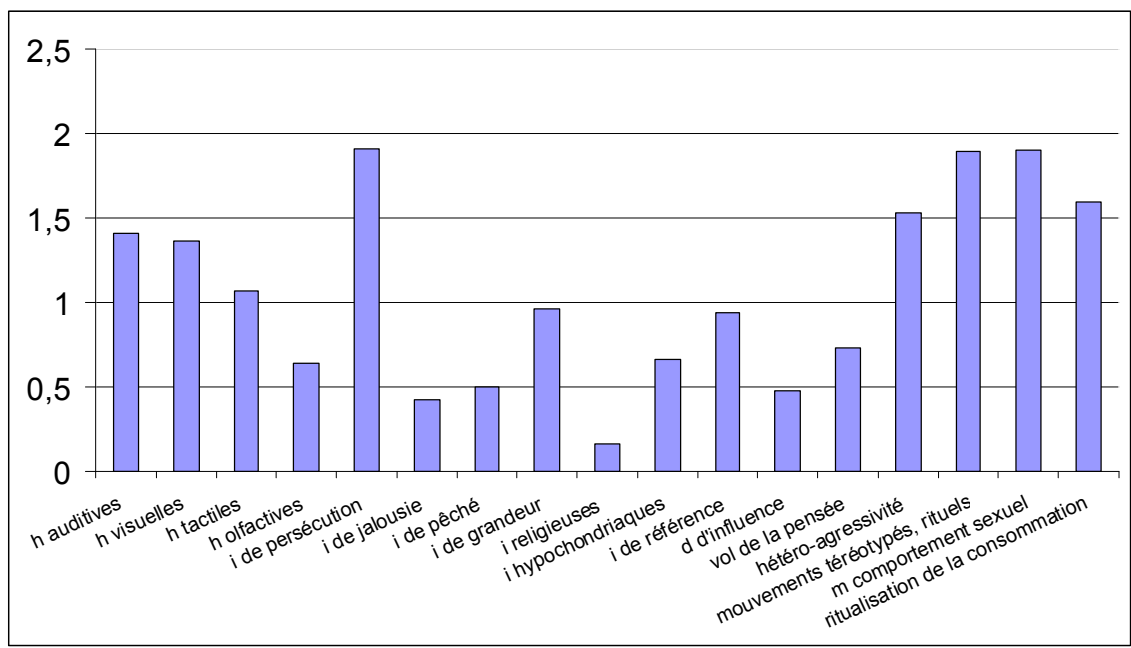
Score observé au questionnaire SAPS-CIP

La grande majorité des patients avaient déjà observé des manifestations psychotiques induites par la cocaïne durant leur vie d'usager, puisque 86% des sujets avaient un score supérieur à 2 dans au moins une des dimensions (hallucinations ou idées délirantes ou troubles du comportement).

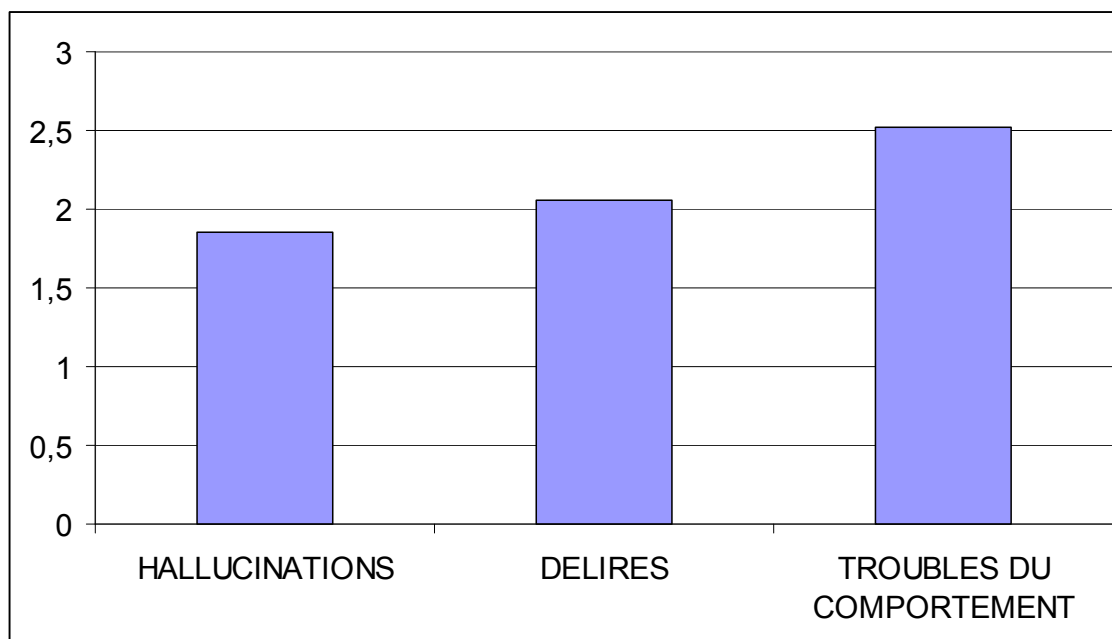
Les score total moyen au questionnaire SAPS-CIP était de 6.4 ± 4 points dans un intervalle de scores observés de 0 à 15 points.

La symptomatologie psychotique induite par la cocaïne décrite par les patients est présentée au graphique 2.

Graphique 2 : Score moyen à chacune des dimensions du questionnaire SAPS-CIP [0 absent – 5 sévère] parmi les 105 patients évalués.



Graphique 3 : *Score moyen aux trois groupes de symptômes du questionnaire SAPS-CIP [0 absent – 5 sévère] parmi les 105 patients évalués.*



Les résultats de l'analyse univariée étaient les suivants.

Les variables suivantes n'étaient pas associées à un score total SAPS-CIP plus élevé : centre d'inclusion ($p=0.188$), sexe ($p=0.552$), âge ($p=0.080$), dépendance à l'héroïne (y compris traitement de substitution) ($p=.206$), âge de début de l'usage de cocaïne ($p=0.080$), type de cocaïne utilisé ($p=0.563$).

Par contre, un score SAPS-CIP significativement plus élevé était retrouvé en cas de: dépendance à la cocaïne, usage plus fréquent dans la semaine précédente et administration par voie intraveineuse. Ces trois variables ont été incluses dans la régression linéaire et étaient indépendamment associées à des scores SAPS-CIP plus élevées dans notre échantillon. le modèle obtenu est significatif ($R=.49$, $R^2=.24$, ANOVA $F(3df)= 11$; $p=<.001$). Le détail des tests statistiques est donné au Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Résultats des tests d'association du score total SAPS-CIP et de la dépendance à la cocaïne, fréquence d'usage la semaine précédente, et administration intraveineuse (analyse univariée et régression linéaire).

Score total au questionnaire SAPS-CIP		N	Moyenne	Ecart-type	Test univarié	p	Bêta (régression linéaire)	p
Dépendance à la cocaïne	Dépendance Abus	92 13	7 5	3 4	ANOVA F(1ddl)=4.6	0.034	0.237	0.009
Modalités d'usage la semaine précédente	0 Pas plus d'1 jour 2-3 jours 4-5 jours 6-7 jours	3 10 32 15 45	4 4 5 6 7	4 3 3 4 3	F(4ddl)=2.7	0.030	0.238	0.009
Usage intraveineux	Oui Non	18 87	9 6	3 3	F(1ddl)=12	0.001	0.319	<0.001

4. Discussion

Nous avons pu démontrer que l'administration du questionnaire SAPS-CIP est faisable avec la plupart des patients cocaïnomanes fréquentant la structure de soins ou de réduction des risques.

Les symptômes psychotiques associés à la prise de cocaïne quand ils sont recherchés de façon systématique avec ce questionnaire sont extrêmement fréquents (86%).

Ces scores sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature, notamment par l'équipe qui a mis au point le questionnaire SAPS-CIP, qui retrouvait des symptômes psychotiques chez 75% des sujets évalués (Cubells et al 2005).

Des équipes américaines qui recueillaient les symptômes psychotiques induits par la cocaïne avec d'autres types de recueils standardisés retrouvaient également des prévalences jusqu'à 80% (Smith et al 2009, Satel et Edel 1991, Brady et al 1991).

Les facteurs associés à des scores plus élevés au questionnaire SAPS-CIP (dépendance à la cocaïne, schéma d'administration fréquent, voie intraveineuse) sont probablement des variables liées à une dose de cocaïne administrée plus élevée.

Il existe une littérature attestant d'un effet-dose en ce qui concerne les symptômes psychotiques induits par la cocaïne. Cette littérature repose sur des études transversales ou rétrospectives évaluant les symptômes psychotiques à l'aide de questionnaires (Batki et Harris 2004; Floyd et al 2006, Kayalasiri et al 2006a, Tang et al 2009) mais aussi lors d'études expérimentales prospectives se déroulant en laboratoire et permettant de contrôler la dose de cocaïne administrée (Sherer et al 1988; Mooney et al 2006; Kayalasiri et al 2006b).

Les résultats de cette étude ont été soumis pour publication.

SYMPTOMES MOTEURS MESURES PAR LE QUESTIONNAIRE SAPS-CIP DES SYMPTOMES PSYCHOTIQUES INDUITS PAR LA COCAÏNE

1. Introduction

L'utilisation du questionnaire SAPS-CIP dans notre échantillon de patients cocaïnomanes suivis en centre de soins ou fréquentant la structure de réduction des risques nous a permis de nous intéresser plus particulièrement aux symptômes de type comportement ritualisé ou stéréotypé décrit par les patients cocaïnomanes.

Nous faisons l'hypothèse que ces symptômes sont, à l'image des stéréotypies motrices observées chez l'animal après administration de cocaïne ou de dopamine, liés à l'imprégnation dopaminergique. Si cette hypothèse est avérée, nous souhaitons disposer d'un questionnaire permettant de quantifier ces symptômes et qui soit sensible au changement. Un tel questionnaire nous permettrait de mesurer de façon indirecte la quantité de cocaïne consommée par nos patients lors de suivis prospectifs pour des besoins cliniques ou de recherche.

Nous avons donc décrit et analysé plus en détail la section du questionnaire SAPS-CIP consacrée aux mouvements stéréotypés ou ritualisés parmi les 89 premiers patients ayant passé ce questionnaire. Cette analyse a fait l'objet d'une présentation affichée et d'une publication dans les Annales Médico-Psychologiques en 2009. Cette publication est présentée ci-dessous.

2. Méthode

La section « mouvements stéréotypés » du questionnaire SAPS-CIP (Cubells et al 2005) comprend 4 questions, chacune cotée de 0 absent à 5 sévère. Ces quatre questions portent sur :

- Recherche compulsive de produit
- Stéréotypies motrices
- Actions ritualisées
- Autres

Le type de questions ouvertes posées au sujet par le clinicien pour coter ces 4 items sont par exemple : « Lorsque vous utilisez du crack, y a-t-il des choses que vous faites un grand nombre de fois, sans pouvoir vous en empêcher ? Avez-vous le sentiment que vous devez faire certaines choses, comme vous lever à plusieurs reprises pour vérifier que les portes sont bien fermées ? Vous regardez-vous dans le miroir pendant longtemps ? Combien de temps

« passez-vous à faire ces choses ? Vous semble-t-il qu'il y a toujours du crack répandu par terre ou regardez-vous partout pour vérifier qu'il n'y en a pas encore ? »

Nous présentons une description des scores obtenus et une analyse des facteurs associés à des scores plus élevés.

4. Résultats

Cette analyse a porté sur les 89 premiers patients ayant passé le questionnaire SAPS-CIP de notre échantillon.

Une majorité d'entre eux décrivait avoir déjà éprouvé ces symptômes après des prises de cocaïne : 67% répondait oui à au moins l'une de ces questions. Plus précisément, 51% des sujets avaient déjà éprouvé le besoin de rechercher de façon compulsive le produit une fois celui-ci terminé, 37% avaient présenté des mouvements stéréotypés, pouvant aller du besoin de se toucher de façon répétitive le nez à des vérifications dans le miroir, et 25% avaient déjà eut des actions ritualisées plus élaborées comme des rituels de ménage par exemple.

Le score global attribué par les cliniciens à ces 4 questions évaluant les mouvements stéréotypés était de 2.4 ± 2 points sur un total théorique de 0 (absent) à 5 points (sévère).

Ce score était plus élevé chez les injecteurs (4.1 ± 3 versus 2 ± 2 points, ANOVA $p=0.001$). En revanche, ce score n'était pas associé au type de cocaïne utilisé (ANOVA $p = 0,316$), au sexe (ANOVA $p = 0,793$), ni à l'âge (Spearman $p = 0,326$).

5. Discussion

La section « mouvements stéréotypés » du questionnaire SAPS-CIP permet de détecter des anomalies motrices chez une majorité d'utilisateurs de cocaïne. Ces anomalies évaluées sont à la fois des mouvements simples pouvant être assimilés à des stéréotypies neurologiques reflétant l'imprégnation dopaminergique des patients cocaïnomanes, mais également des séquences comportementales plus complexes présentant un caractère compulsif et pouvant être assimilés à des TOC (troubles obsessionnels compulsifs).

L'évaluation systématique des anomalies motrices transitoires chez les patients cocaïnomanes peut refléter la dose de cocaïne ingérée mais relève d'une sémiologie complexe ?

Nous présentons ces résultats dans la publication ci-dessous.

ARTICLE 3 : Vorspan F, Bellais L, Lépine JP. Fréquence des stéréotypies chez des patients cocaïnomanes en centre de soins. *Annales Médico-psychologiques (Paris)* 2009 ; 167 : 544-5.

<http://dx.doi.org.gate2.inist.fr/10.1016/j.amp.2009.07.008>

SENSIBILITE AU CHANGEMENT DU SCORE TOTAL AU QUESTIONNAIRE SAPS-CIP

1. Introduction

Nous avons souhaité tester la sensibilité au changement du questionnaire SAPS-CIP dans la perspective de son utilisation pour des mesures répétées chez des patients cocaïnomanes. Notre objectif était de démontrer une relation effet-dose entre symptômes psychotiques induits par la prise de cocaïne et dose de cocaïne consommée. La démonstration d'une telle relation pose plusieurs problèmes méthodologiques. Le premier est celui des perdus de vue dans le cadre d'un suivi ambulatoire, notamment lors des phases de consommation les plus actives, où les patients ne prennent pas le temps de venir en consultation. Le second problème posé est celui de la détermination de la dose de cocaïne consommée, sachant qu'il ne s'agit pas d'un produit pharmaceutique à teneur garantie. Le troisième est celui de l'outil de mesure, sachant que le questionnaire SAPS-CIP est théoriquement conçu pour mesurer les symptômes psychotiques induits par la cocaïne vie entière.

2. Méthode

Nous avons systématiquement proposé aux 53 patients de la consultation toxicomanie qui avaient participé à l'étude validation du questionnaire OCCS et à ce titre avaient été évalués par le questionnaire SAPS-CIP de rentrer dans une cohorte de suivi et d'être réévalués à 3 semaines de distance.

Nous avons modifié le questionnaire SAPS-CIP pour évaluer non plus les symptômes psychotiques induits par la cocaïne sur toute la vie de consommation de ces sujets mais sur les la semaine précédente. Le score total était obtenu par la somme des 3 dimensions hallucinations + idées délirantes + troubles du comportement, pour un intervalle théorique compris entre 0 et 15 points.

Du fait du faible nombre de sujets dans l'échantillon, la comparaison des scores à l'entrée et à 3 semaines a été faite avec un test non paramétrique de Wilcoxon. De plus, une corrélation entre l'évolution entre les 2 évaluations des doses de cocaïne que les sujets déclaraient avoir consommé dans la semaine précédente et l'évolution entre les 2 évaluations du score SAPS-CIP a été recherchée par un test non paramétrique de Spearman.

3. Résultats

Sur les 53 patients inclus dans la cohorte prospective, seuls 16 ont été réévalués à la date prévue 3 semaines après. Parmi les 37 autres, 22 étaient toujours suivis à la consultation mais ont raté au moins 2 rendez-vous de réévaluation fixés avec eux et 15 n'étaient plus suivis à la consultation (du fait de départs en post-cure pour 3 d'entre eux).

L'échantillon de 16 sujets était composé de 9 hommes (53%). L'âge moyen était de 41 ± 9 ans. Le score moyen à l'entrée était de 6 ± 4 points [0-12]. Le score moyen lors de l'évaluation de 3 semaines était de 3.9 ± 4 points [0-12]. La différence entre les 2 scores était significative (test de Wilcoxon $Z = -3.3$, $p < 0.001$).

Il existait une corrélation entre la réduction des doses de cocaïne (consommation déclarée durant la semaine précédente) entre les deux évaluations et la réduction du score au questionnaire SAPS-CIP entre les deux évaluations, argument en faveur d'une relation effet-dose (Spearman's $\rho = 0.576$, $p < 0.020$).

4. Discussion

L'utilisation du questionnaire SAPS-CIP de façon répétée est faisable en consultation. Les score total semble sensible au changement.

Cette analyse prospective en consultation est en faveur d'une relation effet-dose entre le score de symptômes psychotiques SAPS-CIP et la dose de cocaïne consommée dans la semaine précédente.

Les principales limites de cette analyse sont l'absence de validation externe du questionnaire SAPS-CIP avec un autre questionnaire de symptômes psychotiques qui aurait déjà fait la preuve de sa sensibilité au changement, l'absence de mesure objective de la dose de cocaïne absorbée par les patients, et le fait que ce suivi en ouvert ne recueillait des données que chez les patients les plus compliants, qui avaient réduit ou stabilisé leurs consommation et n'étaient pas perdus de vue.

Une démonstration plus satisfaisante aurait du inclure des patients ayant augmenté leur consommation et leurs symptômes psychotiques sur la même période de temps.

Cette analyse a été publiée sous forme d'article en 2011 dans The American Journal on Addictions et est présentée ci-dessous.

ARTICLE 4: Vorspan F, Bloch V, Brousse G, Bellais L, Gascon J, Lépine JP. Prospective assessment of transient cocaine-induced psychotic symptoms in a clinical setting. *The American Journal on Addictions* 2011; 20: 535-7.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1521-0391.2011.00181.x/abstract>

HYPOTHESE PHARMACOGENETIQUE DANS LA SURVENUE DES SYMPTOMES PSYCHOTIQUES INDUITS PAR LA COCAÏNE ET MODELE PHARMACOGENETIQUE DES ADDICTIONS

1. Introduction

Nous disposons donc d'un questionnaire capable de mesurer les symptômes psychotiques induits par la cocaïne, répétable et sensible au changement.

L'intérêt de ce questionnaire peut être triple. Il peut être utilisé en clinique, pour aider les patients à mesurer les perturbations psychiques que la consommation de cocaïne entraîne et qu'ils minimisent souvent. Ce questionnaire peut être utilisé comme variable intermédiaire dans des essais thérapeutiques où la réduction de la symptomatologie psychotique peut être un objectif thérapeutique en soi dans une logique de réduction des risques et des dommages. Enfin, ce questionnaire peut être un outil permettant de mesurer un des effets pharmacodynamique de la cocaïne dans la perspective de réaliser des études pharmacogénétiques.

En effet, la quantification des symptômes psychotiques induits par la consommation de cocaïne est une façon de mesurer l'effet pharmacologique du produit. Les études montrent une variabilité de la sensibilité à cet effet des sujets, indépendamment d'un simple effet-dose. En effet, si une relation effet-dose est suspectée, notamment dans les études en laboratoire (Sherer et al 1988, Mooney et al 2006, Kayalasari et al 2006a), d'autres facteurs cliniques ont été associés à la survenue de symptômes psychotiques induits par la cocaïne, notamment l'utilisation d'une voie d'administration caractérisée par une cinétique de pic (voie fumée ou intraveineuse) (Cubells et al 2005, notre étude transversale utilisant la SAPS-CIP citée plus haut), un âge de début des consommations plus précoce (Floyd et al 2006), un âge actuel plus élevé, le sexe masculin (Mooney et al 2006). Plus récemment, en utilisant le questionnaire SAPS-CIP, une équipe américaine ayant conduit une étude sur plus de 1000 usagers de cocaïne en Thaïlande, a cherché à modéliser une association entre consommation précoce de cannabis et des facteurs génétiques (les polymorphismes de la COMT *Catéchol-O-Méthyl-Transférase*, une des enzymes de dégradation des monoamines cérébrales) pour prédisposer aux symptômes psychotiques induits par la cocaïne. L'association clinique était retrouvée, mais pas l'association avec le gène de la COMT (Kayalasiri et al 2010). Néanmoins, le modèle d'interaction gène x environnement dans la susceptibilité à développer cette

complication particulière de l'usage de cocaïne que constituent les symptômes psychotiques est intéressant.

2. Méthode

Nous avons donc passé en revue les gènes susceptibles d'intervenir dans cette interaction. Il s'agit principalement de gènes codant pour des protéines impliquées dans la chaîne dopaminergique. Nous avons pour cela utilisé la base de données PubMed.

3. Résultats

Des études ont été publiées retrouvant une association entre symptômes psychotiques induits et gènes de la DBH (*Dopamine-Bêta-Hydroxylase*, enzyme de dégradation de la dopamine) (Cubells et al 2000, Kayalasiri et al 2007), également associée à des traits d'impulsivité ou de recherche de nouveauté dans d'autres études. Les autres polymorphismes retrouvés impliqués étaient situés sur le gène du transporteur de la Dopamine DAT (Gelertner et al 1994) et sur celui du récepteur dopaminergique D2 (Ujike et al 2009).

Devant le peu d'article retrouvés dans cette recherche dans la littérature, nous avons décidé de déposer un projet de PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) étudiant la pharmacogénétique des symptômes psychotiques induits par l'usage de cocaïne. Ce projet a été retenu lors de l'appel d'offre national 2010. Il prévoit de recruter au plan national 400 usagers de cocaïne qui auront un questionnaire standardisé comportant le questionnaire SAPS-CIP portant sur la période actuelle et vie entière, une évaluation rétrospective des doses de cocaïne ingérées (déclarative et objectivée par des dosages capillaires), un prélèvement génétique (pour les polymorphismes de la DBH) et un prélèvement de plasma qui dosera l'activité de la D β H plasmatique. Nous souhaitons ainsi modéliser une interaction entre le gène, l'activité fonctionnelle de l'enzyme, et des facteurs environnementaux (notamment la dose de cocaïne) sur la survenue des symptômes psychotiques induits. Nous avons publié sous forme d'article la méthodologie de cette étude, ainsi qu'une hypothèse supplémentaire qu'une vulnérabilité à éprouver des symptômes psychotique sévères pouvait être un facteur de protection vis-à-vis du développement d'une dépendance à la cocaïne. Nous présentons cet article publié dans Medical Hypotheses en 2010 ci-dessous.

ARTICLE 5 : *Brousse G, Vorspan F, Ksouda K, Bloch V, Peoc'h K, Laplanche JL, Mouly S, Schmidt J, Llorca PM, Lépine JP. Could the inter-individual variability in cocaine-induced psychotic effects influence the development of cocaine addiction? Towards a new pharmacogenetic approach to addictions. Medical Hypotheses 2010; 75: 600-4.*

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987710002902>

DISCUSSION

Ainsi, nous avons mis au point et validé un questionnaire de *craving* pour la cocaïne, l'OCCS (Obsessive Compulsive Cocaine Scale), cette dimension centrale de la dépendance. Nous avons pu démontrer que ce questionnaire était corrélé à une échelle visuelle analogique de *craving*, que les scores obtenus en l'utilisant étaient plus élevés chez les cocaïnomanes dépendants, et étaient sensibles au changement. Nous avons utilisé ce questionnaire comme variable intermédiaire d'efficacité dans un essai pilote en ouvert non contrôlé d'Aripiprazole comme traitement de la dépendance à la cocaïne chez des sujets non schizophrènes. Nous proposons de l'utiliser pour évaluer de la même façon différents types d'interventions thérapeutiques dans la dépendance à la cocaïne.

Nous avons également traduit et utilisé le questionnaire de symptômes psychotiques induits par la cocaïne SAPS-CIP (Cubells et al 2005). Nous avons montré de façon transversale que les scores à ce questionnaire étaient plus élevés chez les patients dépendants, ceux ayant l'utilisation de cocaïne la plus intensive, et les injecteurs. Nous avons plus particulièrement décrit les manifestations motrices induites par la cocaïne. Nous avons aussi démontré que le score à ce questionnaire était sensible au changement dans une étude prospective en situation clinique. Enfin, nous avons proposé d'utiliser ce questionnaire pour des études pharmacogénétiques dans l'objectif de modéliser les interactions gène x environnement pour cet effet pharmacodynamique particulier que constituent les symptômes psychotiques induits.

PERSPECTIVES : UTILISATION DES QUESTIONNAIRES OCCS ET SAPS-CIP POUR LES ESSAIS THERAPEUTIQUES DANS LA DEPENDENCE A LA COCAÏNE

Nous disposons donc de deux questionnaires dont l'utilisation dans notre population de patients est faisable est valide. Le questionnaire de *craving* OCCS et le questionnaire de symptômes psychotiques induits SAPS-CIP peuvent être utilisés dans des populations de patients francophones. La réduction du *craving* peut servir de variable intermédiaire pour des essais visant l'abstinence ou la réduction des consommations. La réduction des symptômes psychotiques peut servir de variable intermédiaire pour des essais visant la réduction des risques et des dommages. Ces deux questionnaires peuvent également être employés dans des études plus descriptives, visant à mieux expliciter la physiopathologie des complications de l'usage de cocaïne ou la physiopathologie de l'installation de la dépendance. C'est notamment ce que nous nous proposons de faire dans notre PHRC 2010 (AOM 10-165) : « Etudes des

facteurs cliniques et génétiques associés à la survenue des symptômes psychotiques chez les cocaïnomanes ». Cette étude financée par l'appel d'offre PHRC national du Ministère de la Santé d'octobre 2010, a reçu un avis favorable du comité d'éthique CPP Ile-de-France IV en Février 2011, est passé devant le CCTIRS en Avril 2011, a reçu un avis favorable de la CNIL en Février 2012, doit encore être enregistré sur le site ClinicalTrials.gov avant un début des inclusions programmé en Avril 2012. Il sera conduit par 9 centres investigateurs sur toute la France dont nous-mêmes comme investigateur principal. L'objectif est d'identifier les facteurs cliniques et génétiques associés aux symptômes psychotiques induits les plus sévères et de modéliser des interactions gène x environnement.

Le résumé du protocole est présenté ci-dessous.

Protocole du PHRC 2010 PSYCHOCOKE : Etude des facteurs cliniques et génétiques associés à la survenue des symptômes psychotiques chez les cocaïnomanes.

Rationnel	<p>a) L'usage de cocaïne présente un fort potentiel addictif associé à un risque de désocialisation. Il pose également de nombreux problèmes de santé publique du fait de ses complications infectieuses, cardio-vasculaires et psychiatriques. Ainsi lors de l'usage on constate fréquemment l'apparition de symptômes psychotiques qui sont associés à une plus grande morbidité (passages aux urgences, états d'agitation, conduites auto-agressives, défenestrations,).</p> <p>b) Nous avons validé la version française du SAPS-CIP, questionnaire qualitatif et quantitatif mesurant les symptômes psychotiques induits par la cocaïne. Lors d'une étude de faisabilité dans une population clinique portant sur 99 sujets abuseurs ou dépendants à la cocaïne, nous avons retrouvé que 60% d'entre eux avaient présenté transitoirement des symptômes psychotiques associés à la prise de cocaïne et 20% des symptômes psychotiques sévères et/ou persistants (Vorspan et al 2009).</p> <p>c) Dans la littérature, divers facteurs cliniques ont été retrouvé comme étant associés à la survenue de ces manifestations: dénutrition, âge de début des consommations de cocaïne précoce, dose élevée, sexe masculin, antécédents psychiatriques. D'un point de vue biologique plusieurs arguments plaideraient pour l'implication du système dopaminergique dans la survenue des CIP.</p> <p>d) Les variations interindividuelles dans l'apparition de ces symptômes pourraient être en lien avec certaines mutations ponctuelles (polymorphismes) des gènes codant pour le transporteur de la dopamine DAT, le récepteur D2, ou pour la Dopamine Beta-hydroxylase (DBH).</p> <p>e) Néanmoins, les études génétiques se limitaient le plus souvent à l'étude d'un seul polymorphisme. De plus, aucune étude à notre connaissance ne combinait facteurs cliniques, génétiques et environnementaux.</p>
Objectif	Déterminer les facteurs cliniques, génétiques et environnementaux associés au phénotype « symptômes psychotiques sévères » induits par la cocaïne.
Plan de l'étude	Etude transversale descriptive multicentrique évaluant des patients usagers de cocaïne en centre de soins.
Critères d'éligibilité	Patients cocaïnomanes âgés de plus de 18 ans consultant en centre de soins ou en centre de réduction des risques
Nombre de patients prévus	400
Durée de l'étude	36 mois dont 30 mois pour le recrutement
Critères étudiés	<p>Critère principal : score au questionnaire CIP.</p> <p>Paramètres étudiés :</p> <p>(1) variables cliniques (antécédents psychiatriques, modalité d'usage de la cocaïne lors de la survenue des troubles psychotiques, autres consommations de toxiques associées) ;</p> <p>-(2) variables biologiques : confirmation des modalités d'usage de la cocaïne dans les trois mois précédant l'inclusion par des dosages capillaires, confirmation du phénotype taux élevé ou bas de DBH plasmatique correspondant au polymorphisme du gène de la DBH ;</p> <p>- (3) variables génétiques : polymorphismes de gènes candidats impliqués dans la pharmacodynamie ou pharmacocinétique de la dopamine (DAT, RD2, DBH, mais aussi COMT) ;</p> <p>-(4) variables environnementales : évènements de vie traumatiques, réseaux sociaux.</p>
Déroulement de l'étude	Durée de participation du patient : 1 visite
Analyse statistique	Construction de plusieurs modèles de régression logistiques multivariés.
Résultats attendus	Identifier les sujets les plus à risque de présenter des symptômes psychotiques sévères lors de l'usage de cocaïne. Mieux cibler les stratégies de soins intensives adaptées à ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

- American Psychiatric Association, APA
DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual, IVth edition, 1994.
- Andreasen, N.C., 1984.
Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). University of Iowa, Iowa City.
- Anton RF, Moak DH, Latham PK.
The Obsessive-Compulsive Drinking Scale: a self-rated instrument for the quantification of thoughts about alcohol and drinking behavior.
Alcohol Clin Exp Res 1995; 19: 92-99.
- Batki SL, Harris DS.
Quantitative drug levels in stimulant psychosis: relationship to symptom severity, catecholamines and hyperkinesia.
Am J Addict 2004; 13: 461-70.
- Beresford TP, Clapp L, Martin B, et al.
Aripiprazole in schizophrenia with cocaine dependence: a pilot study.
J Clin Psychopharmacol 2005; 25:363–366.
- Brady KT, Lydiard RB, Malcolm R, et al.
Cocaine-induced psychosis.
J Clin Psychiatry 1991; 52: 509-12.
- Brody SL, Slovis CM, Wrenn KD.
Cocaine-related medical problems: consecutive series of 233 patients.
Am J Med. 1990; 88(4):325-31.
- Boyer, P. 1996,
Echelle d'appréciation des symptômes positifs SAPS, in L'Evaluation Standardisée en Psychiatrie, vol II, sous la direction de Guelfi, J.D, Editions Médicales Pierre Fabre, Boulogne, France.
- Cubells JF, Kranzler HR, McCance-Katz E, et al.
A haplotype at the DBH locus, associated with low plasma dopamine beta-hydroxylase activity, also associates with cocaine-induced paranoia.
Mol Psychiatry 2000; 5(1):56–63.
- Cubells JF, Feinn R, Pearson D, et al.
Rating the severity and character of transient cocaine-induced delusions and hallucinations with a new instrument, the Scale for Assessment of Positive Symptoms for Cocaine-Induced Psychosis (SAPS-CIP).
Drug Alcohol Depend 2005; 80: 23-33.
- Degenhardt L, Chiu WT, Sampson N, et al.
Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use: findings from the WHO World Mental Health Surveys.
PLoS Medicine 2008;5: 1053-67.

- Dhossche D, Rubinstein J.
Drug detection in a suburban psychiatric emergency room.
Ann Clin Psychiatry. 1996; 8(2):59-69.
- Dupuy G, Vorspan F, Lépine JP.
Epidémiologie des usages de substances addictives : résultats d'études réalisées en France et perspectives internationales.
Ann Med Psychol (Paris) 2009;167:498–503.
- Flaum M, Schultz SK.
When does amphetamine induced psychosis become schizophrenia?
Am J Psychiatry. 1996;153:812–815.
- Floyd AG, Boutros NN, Struve FA, et al.
Risk factors for experiencing psychosis during cocaine use: a preliminary report.
J Psychiatric Res 2006; 40: 178-82.
- Gelernter J, Kranzler HR, Satel Slet al.
Genetic association between dopamine transporter protein alleles and cocaine-induced paranoia.
Neuropsychopharmacology 1994; 11(3):195–200.
- Haney M, Rubin E, Foltin RW
Aripiprazole maintenance increases smoked cocaine self-administration in humans.
Psychopharmacology (Berl). 2011; 216(3):379-87.
- Karila L, Gorelick D, Weinstein A, et al.
New treatments for cocaine dependence: a focused review.
Int J Neuropsychopharmacol 2008;11(3):425-38.
- Karila L, Seringe E, Benyamina A, et al
The reliability and validity of the French version of the Cocaine *Craving* Questionnaire-Brief.
Curr Pharm Des 2011;17(14):1369-75.
- Kalayasiri R, Kranzler HR, Weiss R, et al.
Risk factors for cocaine-induced paranoia in cocaine dependent sibling pairs.
Drug Alcohol Depend 2006a; 84: 77-84.
- Kalayasiri R, Sughondhabirrom A, Gueorguieva R, et al.
Self-reported paranoia during laboratory "binge" cocaine selfadministration in humans.
Pharmacol Biochem Behav 2006b; 83: 249-56.
- Kalayasiri R, Sughondhabirrom A, Gueorguieva R, et al.
Dopamine beta-hydroxylase gene (DbetaH) -1021C>T influences self-reported paranoia during cocaine self-administration.
Biol Psychiatry 2007; 61(11):1310–3

- Kalayasiri R, Gelernter J, Farrer L, et al.
Adolescent cannabis use increases risk for cocaine-induced paranoia.
Drug Alcohol Depend 2010; 107(2-3):196-201.
- Legleye S, Spilka S, Le Nézet O, Laffiteau C.
Les drogues à 17 ans. Résultats de l'enquête ESCAPAD 2008.
Tendances n° 66, Juin 2009, OFDT, La Plaine Saint Denis, France. www.ofdt.fr
- Leshner AI.
Addiction is a brain disease, and it matters.
Science 1997; 278(5335):45-7.
- Meini M, Moncini M, Cecconi D, et al.
Aripiprazole and ropinirole treatment for cocaine dependence: evidence from a pilot study.
Curr Pharm Des. 2011; 17(14):1376-83.
- Mooney M, Sofuoglu M, Dudish-Poulsen S, et al.
Preliminary observations of paranoia in a human laboratory study of cocaine.
Addictive Behav 2006; 31: 1245-51.
- O'Brien C.
Addiction and dependence in DSM-V.
Addiction. 2011;106(5):866-7.
- OEDT (Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies)
Rapport Annuel sur l'état du phénomène de la drogue en Europe, Lisbon, November 2011,
(<http://www.emcdda.europa.eu/publications/annual-report/2011>)
- Paliwal P, Hyman SM, Sinha R.
Craving predicts time to cocaine relapse: further validation of the Now and Brief versions of the cocaine *craving* questionnaire.
Drug Alcohol Depend 2008; 93, 252-59.
- Pavarin R, Lugoboni F, Mathewson S, et al.
Cocaine-related medical and trauma problems: a consecutive series of 743 patients from a multicentre study in Italy.
Eur J Emerg Med. 2011;18(4):208-14.
- Penberthy JK, Ait-Daoud N, Vaughan M, et al.
Review of treatment for cocaine dependence.
Curr Drug Abuse Rev 2010; 3(1):49-62.
- Romo L, Le Strat Y, Aubry C, et al.
The role of brief motivational intervention on self-efficacy and abstinence in a cohort of patients with alcohol dependence.
Int J Psychiatry Med 2009; 39(3):313-23.
- Satel SL, Edell WS
Cocaine-induced paranoia and psychosis proneness.
Am J Psychiatry 1991; 148, 1708-11.

- Sato M, Chen CC, Akiyama K, et al.
Acute exacerbation of paranoid psychotic state after long-term abstinence in patients with previous methamphetamine psychosis.
Biol Psychiatry 1983;18: 429–440.
- Sherer MA, Kumor KM, Cone EJ, et al.
Suspiciousness induced by four-hour intravenous infusions of cocaine. Preliminary findings.
Arch Gen Psychiatry 1988; 45, 673-7.
- Smith MJ, Thrithalli J, Abdallah AB, et al.
Prevalence of psychotic symptoms in substance users: a comparison across substances.
Comprehensive Psychiatry 2009; 50 (3): 245-50
- Tang YL, Kranzler HR, Gelernter J, et al.
Comorbid psychiatric diagnoses and their association with cocaine-induced psychosis in cocaine-dependent subjects.
Am J Addict 2007; 16: 343-51.
- Tang YL, Kranzler HR, Gelernter J, et al.
Transient cocaine-associated behavioral symptoms rated with a new instrument, the scale for assessment of positive symptoms for cocaine-induced psychosis (SAPS-CIP).
Am J Addict 2009; 18: 339-45.
- Tueth MJ
High incidence of psychosis in cocaine intoxication and preventing violence in the ED.
Am J Emerg Med 1993;11(6):676.
- Ujike H, Katsu T, Okahisa Y, et al.
Genetic variants of D2 but not D3 or D4 dopamine receptor gene are associated with rapid onset and poor prognosis of methamphetamine psychosis.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009; 15;33(4):625–9.
- .
- .

	Paris Descartes	VORSPAN F.	Mise au point de mesures de variables intermédiaires pour les essais cliniques dans la dépendance à la cocaïne	2012
--	------------------------	-------------------	--	-------------